

**Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin / Abteilung Kardiologie  
der Universitätsmedizin Rostock  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. C. Nienaber**

**Induziert die Therapie mit multiplen MitraClips iatrogene  
Mitralklappenstenosen?  
Eine stressechokardiographische Studie.**

**Inauguraldissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock  
vorgelegt von  
Jan Schütz, geb. in Witzenhausen  
aus Rostock**

**Rostock, 2014**

**Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. E. Reisinger**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. E. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hüseyin Ince

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dipl. chem. Jochen Schubert

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Holger Nef

Datum der Einreichung: 19.02.2014

Datum der Verteidigung: 14.01.2015



# Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	I
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	III
TABELLENVERZEICHNIS .....	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	V
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 MITRALKLAPPENANATOMIE .....	2
1.2 ÄTIOLOGIE DER CHRONISCHEN MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ .....	3
1.3 PATHOPHYSIOLOGIE DER CHRONISCHEN MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ .....	4
1.4 DIAGNOSTIK .....	5
1.4.1 <i>Klinische Diagnose</i> .....	5
1.4.2 <i>Elektrokardiogram</i> .....	5
1.4.3 <i>Röntgen-Thorax</i> .....	5
1.4.4 <i>Echokardiographie</i> .....	6
1.4.5 <i>Herzkatheter</i> .....	9
1.5 THERAPIE DER CHRONISCHEN MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ.....	10
1.5.1 <i>Pharmakologische Therapie</i> .....	10
1.5.2 <i>Mitralklappenchirurgie</i> .....	11
1.5.3 <i>Interventionelle Verfahren</i> .....	14
1.5.3.1 Indirekte Annuloplastie .....	14
1.5.3.2 Direkte Annuloplastie .....	15
1.5.3.3 Das MitraClip-Verfahren.....	15
<b>2 FRAGESTELLUNGEN .....</b>	<b>17</b>
<b>3 PATIENTEN UND METHODEN .....</b>	<b>18</b>
3.1 INDIKATIONSSTELLUNG FÜR DAS MITRACLIP-VERFAHREN .....	18
3.2 PRÄINTERVENTIONELLE DIAGNOSTIK.....	19
3.3 APPARATIVE VORAUSSETZUNGEN UND MATERIAL .....	19
3.4 MULTICLIP IMPLANTATIONSTECHNIK.....	21
3.4.1 <i>Gefäßzugang und Rechtsherzkatheter</i> .....	21
3.4.2 <i>Transseptale Punktion</i> .....	21
3.4.3 <i>Multiclip Implantation</i> .....	23
3.5 DOBUTAMINSTRESSECHOKARDIOGRAPHIE.....	26
3.6 FOLLOW-UP.....	27
3.7 STATISTISCHE ANALYSEVERFAHREN.....	27

4	ERGEBNISSE .....	28
4.1	PRÄPROZEDURALE ERGEBNISSE.....	28
4.2	PROZEDURALE ERGEBNISSE .....	31
4.3	KLINISCHER VERLAUF .....	33
4.3.1	<i>Komplikationen</i> .....	33
4.3.2	<i>Mortalität</i> .....	33
4.3.3	<i>Symptomatik</i> .....	35
4.4	ECHOKARDIOGRAPHISCHES FOLLOW-UP .....	36
4.4.1	<i>Grad der Mitralklappeninsuffizienz</i> .....	37
4.4.2	<i>Linksventrikuläre Parameter</i> .....	38
4.4.3	<i>Hämodynamische Parameter</i> .....	39
4.4.4	<i>Mitralstenoseparameter</i> .....	40
4.4.4.1	Dynamische Veränderung der Mitralklappenöffnungsfläche.....	41
4.4.4.2	Dynamische Veränderung des transmitralen Druckgradienten .....	42
4.5	ANALYSE MÖGLICHER UNABHÄNGIGER PRÄDIKTOREN DES MITTLEREN TRANSMITRALEN DRUCKGRADIENTEN UNTER BELASTUNG .....	43
5	DISKUSSION .....	44
5.1	EINSCHRÄNKUNGEN .....	49
5.2	SCHLUSSFOLGERUNG .....	51
6	ZUSAMMENFASSUNG .....	52
7	THESEN .....	53
8	ANHANG .....	54
8.1	LITERATURVERZEICHNIS.....	55
8.2	PUBLIKATIONSVERZEICHNIS.....	64
8.3	CURRICULUM VITAE.....	65
8.4	DANKSAGUNG.....	66
8.5	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG .....	67

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Darstellung der MR in der Echokardiographie .....	7
Abbildung 2 - MitraClip-Implantat .....	20
Abbildung 3 - Bestimmung der Punktionsstelle .....	22
Abbildung 4 - MitraClip-Implantation im Überblick.....	24
Abbildung 5 - „Zipping“-Technik im Überblick.....	25
Abbildung 6 - MR im Verlauf der Implantation .....	31
Abbildung 7 - Vergleich zwischen konventioneller Implantation und „Zipping“-Technik.....	32
Abbildung 8 - NYHA-Klassifikation .....	35
Abbildung 9 - MR-Grad .....	37
Abbildung 10 - Mitralklappenöffnungsfläche (MVOA) .....	41
Abbildung 11 - Transmitraler Druckgradient (TPG) .....	42

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 - Ursachen der chronischen Mitralinsuffizienz .....	3
Tabelle 2 - Echokardiographische Kriterien der schweren MR .....	8
Tabelle 3 - OP-Indikationen bei schwerer organischer MR.....	12
Tabelle 4 - Anatomische Kriterien nach EVEREST .....	18
Tabelle 5 - Patientencharakteristiken .....	29
Tabelle 6 - Detaillierte Patientenaufstellung .....	30
Tabelle 7 - Follow-up.....	34
Tabelle 8 - Blutdruck und Herzfrequenz .....	36
Tabelle 9 - Linksventrikuläre Parameter .....	38
Tabelle 10 - Hämodynamische Parameter .....	39
Tabelle 11 - Mitralstenoseparameter.....	40
Tabelle 12 - Prädiktoren des mittleren TPG.....	43
Tabelle 13 - Mortalitätsvergleich .....	47

## Abkürzungsverzeichnis

AML	-	anteriores Mitralklappensegel
BMI	-	Body Mass Index
CDS	-	clip delivery system
COPD	-	chronisch obstruktive pulmonale Dysfunktion
CW	-	continous flow
EKG	-	Elektrokardiogram
EROA	-	effektive Regurgitationsfläche,
GFR	-	glomeruläre Filtrationsrate
KI	-	Konfidenzintervall
LA	-	linkes Atrium
LV	-	linker Ventrikel
LVEDD	-	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEDV	-	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	-	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	-	linksventrikulärer endsystolischer Diameter
LVESV	-	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MR	-	Mitralklappeninsuffizienz/-regurgitation
MV	-	Mitralklappe
MVOA	-	Mitralklappenöffnungsfläche
NYHA	-	New York Heart Association
PHT	-	pressure halftime
PML	-	posteriores Mitralklappensegel
RA	-	rechtes Atrium
RV	-	rechter Ventrikel
RVol	-	Regurgitationsvolumen
sPAP	-	systolischer pulmonalarterieller Druck
STS	-	Society of Thoracic Surgeons
TEE	-	transösophageale Echokardiographie
TPG	-	transmitraler Druckgradient
TTE	-	transthorakale Echokardiographie
TVI	-	time velocity integral



# 1 Einleitung

Die schwere Mitralklappeninsuffizienz (MR) ist nach der Aortenklappenstenose die Herzklappenerkrankung mit der zweithäufigsten chirurgischen Therapiebedürftigkeit in Europa (1) und eine der führenden kardialen Erkrankungen in den Industrienationen. Die Prävalenz der MR wurde in den USA für das Jahr 2000 auf 2-2,5 Millionen hochgerechnet (2). Die chronische Form verläuft in vielen Fällen über Jahre asymptomatisch und wird erst klinisch apparent, wenn bereits irreversible Schäden am Herzmuskel bestehen und die chronische Zusatzbelastung durch die insuffiziente Klappe nicht mehr kompensiert werden kann. Die kardiochirurgische Klappenrekonstruktion hat sich innerhalb der letzten Jahrzehnte als Therapie der Wahl bei chronischer MR etabliert (3). Die Alternative zur Rekonstruktion stellt der Klappenersatz dar.

Problematisch bleibt jedoch die Behandlung der großen Zahl alter und zunehmend multimorbider Patienten, bei denen eine Operation mit einem hohen Risiko behaftet oder direkt kontraindiziert ist, da eine alleinige medikamentöse Therapie den Progress der Erkrankung nur unzureichend beeinflussen kann (4). Besonders für dieses Patientenkollektiv wurden in den letzten Jahren perkutane, kathetergestützte Verfahren wie der MitraClip (Abbott Vascular, USA) entwickelt, die eine Klappenrekonstruktion ohne offenen Eingriff ermöglichen. Die Anwendung dieses auf Clips basierenden Rekonstruktionssystems wurde insbesondere in Rostock um die Implantation multipler Clips erweitert, um Patienten mit komplexen Formen der schweren MR suffizient therapieren zu können. Eine besondere Form dieser Implantationstechnik stellt das in Rostock erstmals eingesetzte „Zipping“ dar, welches vor allem bei der Rekonstruktion funktional insuffizienter Mitralklappen (MV) eingesetzt wird (5). In der vorliegenden Arbeit wird erstmals der Einfluss der multiplen MitraClip Implantation auf Klappenfunktion und hämodynamische Parameter anhand eigener Daten untersucht.

## 1.1 Mitralklappenanatomie

Das menschliche Herz ist eine Volumenpumpe, die den gerichteten Blutfluss durch den Lungen- und den Körperkreislauf sicherstellt. Der antegrade Fluss des Blutes wird durch die vier Herzklappen bestimmt. Anhand ihrer anatomischen Form unterscheidet man Segelklappen (Mitralklappe und Trikuspidalklappe) und Taschenklappen (Aorten- und Pulmonalklappe). Die Segelklappen trennen die Vorhöfe von den Ventrikeln und sind während der Diastole geöffnet. In der Systole verhindern sie das Zurückfließen des Blutes in die Vorhöfe.

Die MV liegt zwischen linkem Vorhof (LA) und linkem Ventrikel (LV). Sie bildet eine funktionelle Einheit aus anteriorem (AML) und posteriorem Mitralsegel (PML), Papillarmuskeln und Chordae tendinae, dem Klappenring und dem LV. Mit den anderen drei Herzklappen liegt sie in der Ventilebene, einem Gerüst aus straffem Bindegewebe, das die Ringe der Klappen bildet. Die Ventilebene sorgt damit einerseits für die Stabilität der Klappen und isoliert andererseits die Vorhöfe elektrisch von den Kammern, um eine geordnete Reizleitung über das His-Bündel zu ermöglichen. Die Segel der Mitralklappe bestehen aus Endokard.

Die Segel der MV sind in einem bindegewebigen Klappenring (Mitralannulus) befestigt. Das PML umschließt dabei halbmondförmig das AML. Anatomisch werden von lateral nach medial drei gegenüberliegende Klappensegmente A1-3 und P1-3 unterschieden (6). Die äußeren Ränder zwischen den Segeln werden als mediale und laterale Kommissur bezeichnet.

Die Klappenöffnung während der Diastole erfolgt passiv durch den höheren Druck im Vorhof. In der Systole wird eine Öffnung in Richtung des linken Vorhofs durch die Papillarmuskeln verhindert, die von der Wand des linken Ventrikels ausgehend mit den Chordae tendinae an den Segeln der Klappe ansetzen und sie gegen den hohen Druck des Ventrikels geschlossen halten. Die MV hat physiologisch eine Fläche von 4-6 cm<sup>2</sup>, die sich unter Belastung dynamisch vergrößert, um ein größeres Herzzeitvolumen zu ermöglichen (7).

## 1.2 Ätiologie der chronischen Mitralklappeninsuffizienz

Im Hinblick auf die Klassifikation der MR ist grundlegend zu unterscheiden zwischen der akuten und der chronischen Verlaufsform. Bei der akuten Form, z.B. nach ischämischem Papillarmuskelabriss, kommt es sofort zu einer kardialen Dekompensation auf Grund des hohen pulmonalarteriellen Widerstandes und des niedrigen Herzzeitvolumens. Die chronische Form entwickelt sich hingegen langsam über Jahre und kann lange Zeit kompensiert werden (8). Zudem kann man sie weiter in eine funktionelle (durch ventrikuläre Veränderungen bei intaktem Klappenapparat) und organische (durch Defekte von Klappenstrukturen) Form unterteilen. Häufigste direkte Ursachen sind heutzutage degenerative Veränderungen (60%) und ischämische Herzscheiden (20%), wobei in vielen Fällen eine gemischte Ätiologie vorliegt (9). Die häufigsten Ursachen der chronischen MR sind in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1 - Ursachen der chronischen Mitralinsuffizienz**

<b>Funktionelle MR</b>	<b>Organische MR</b>
Ischämie	Degenerative Veränderungen
Dilatative Kardiomyopathie	Mitralklappenprolaps
Myokarditis	Chordae-Abriss
	Rheumatische Veränderungen
	Endokarditis
<i>MR, Mitralklappeninsuffizienz</i>	
<i>Quelle: Enriquez-Sarano, 2009 (9)</i>	

### 1.3 Pathophysiologie der chronischen Mitralklappeninsuffizienz

Unabhängig von Schwere und Ätiologie versteht man unter MR den systolischen Rückstrom von Blut aus dem LV in den LA. Diese Regurgitation ist bedingt durch eine unvollständige Koadaptation des AML und PML (10). Neben der Größe des Klappendefektes spielt dabei der arterielle Gefäßwiderstand im Vergleich zum Widerstand über der Mitralklappe eine entscheidende Rolle für die Größe des Regurgitationsvolumens (RVol). Wird der systemische Widerstand gesenkt, wirft der LV einen höheren Volumenanteil orthograd aus. Dieser Zusammenhang konnte sowohl in tierexperimentiellen (11), als auch in humanen Studien (12) belegt werden. Die schwere MR hat einen erheblichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität und das Überleben betroffener Patienten (13,14). Das zurückströmende Blutvolumen führt zu einem erhöhten Druck in pulmonalem Kreislauf und LA, welcher durch eine Steigerung der Wandelastizität des LA über lange Zeit kompensiert werden kann (9). Das resultierende Pendelvolumen ist ursächlich für die Volumenbelastung des LV, der in der Folge exzentrisch hypertrophiert (15). Durch diese Vergrößerung des linksventrikulären Volumens kann längere Zeit ein adäquates Herzzeitvolumen aufrecht erhalten werden (10). Diese Remodeling-Prozesse haben langfristig eine irreversible Herzinsuffizienz zur Folge und sollten daher frühzeitig erkannt werden, um Schäden zu minimieren. Ejektionsfraktion und Schlagvolumen des LV sind keine guten Prädiktoren und sind bis zur Entwicklung irreversibler Schäden meist normal bis erhöht (16). Das endsystolische Volumen hingegen steigt schon früher an und ermöglicht in vielen Fällen eine rechtzeitige Indikationsstellung zur operativen Versorgung (17). Auch die Progression der Erkrankung ergibt sich aus der Dilatation des LV. Die Volumenvergrößerung bedingt eine Aufweitung des Mitralannulus und damit eine weitere Verminderung der Segelkoadaptation (18). Bedeutend ist in diesem Zusammenhang die Vergrößerung des septerolateralen Diameters, welcher auch therapeutischer Ansatzpunkt vieler Reparaturstrategien ist (19). Zusätzlich zu diesem kontinuierlichen Mechanismus können im Verlauf zusätzliche Pathologien der Mitralklappe auftreten und die Funktion weiter beeinträchtigen (20). Die durchschnittliche jährliche Progression des Regurgitationsvolumens (RVol) bei schwerer organischer MR beträgt ca 5-7 ml (20).

## 1.4 Diagnostik

Die Diagnostik im Hinblick auf die quantitative und qualitative Beurteilung der MR stützt sich auf verschiedene klinische und apparative Untersuchungsmethoden. Klinische Symptomatik und Untersuchung sind häufig Ausgangspunkt weiterer Diagnostik, aber auch Zufallsbefunde in Elektrokardiogram (EKG), Thoraxröntgenbild, Echokardiographie oder Linksventrikulographie sind möglich. Von zentraler Bedeutung im Rahmen der Diagnostik ist die Echokardiographie, diese wird häufig um andere Untersuchungsmethoden ergänzt. Besonders die Beurteilung des Schweregrades ist von entscheidender Bedeutung, da die niedriggradige MR einen häufigen Zufallsbefund unter jungen herzgesunden Menschen darstellt, der nur selten klinische Relevanz besitzt (21–23).

### 1.4.1 Klinische Diagnose

Patienten mit chronischer MR können auch bei schwergradigen Befunden lange Zeit asymptomatisch bleiben. Erste Symptome sind häufig Dyspnoe und eine abnehmende körperliche Belastbarkeit. Wegweisend für die weitere Diagnostik ist in vielen Fällen der typische Auskultationsbefund: Bandförmiges, niederfrequentes Holosystolikum mit punctum maximum im 5. Intercostalraum links-medioclaviculär und Fortleitung in die linke Axilla. Ein 3. Herzton kann vorkommen. Eine neu aufgetretene Arrhythmie bei Vorhofflimmern (VHF) kann ebenfalls Folge einer schweren chronischen MR sein.

### 1.4.2 Elektrokardiogram

Typische Befunde im EKG von Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz sind Rhythmusstörungen, besonders ein neuauftretendes VHF. Des Weiteren kann sich eine doppelgipflige P-Welle, das sogenannte „P-mitrale“ als Folge der Vergrößerung des linken Vorhofs im EKG zeigen. Mit der steigenden Rechtsherzbelastung im weiteren Krankheitsverlauf können sich ein „P-pulmonale“, sowie Zeichen einer Verschiebung der elektrischen Herzachse nach rechts zeigen. Weitere unspezifische Zeichen sind ein positiver Sokolow-Lyon-Index und Erregungsrückbildungsstörungen.

### 1.4.3 Röntgen-Thorax

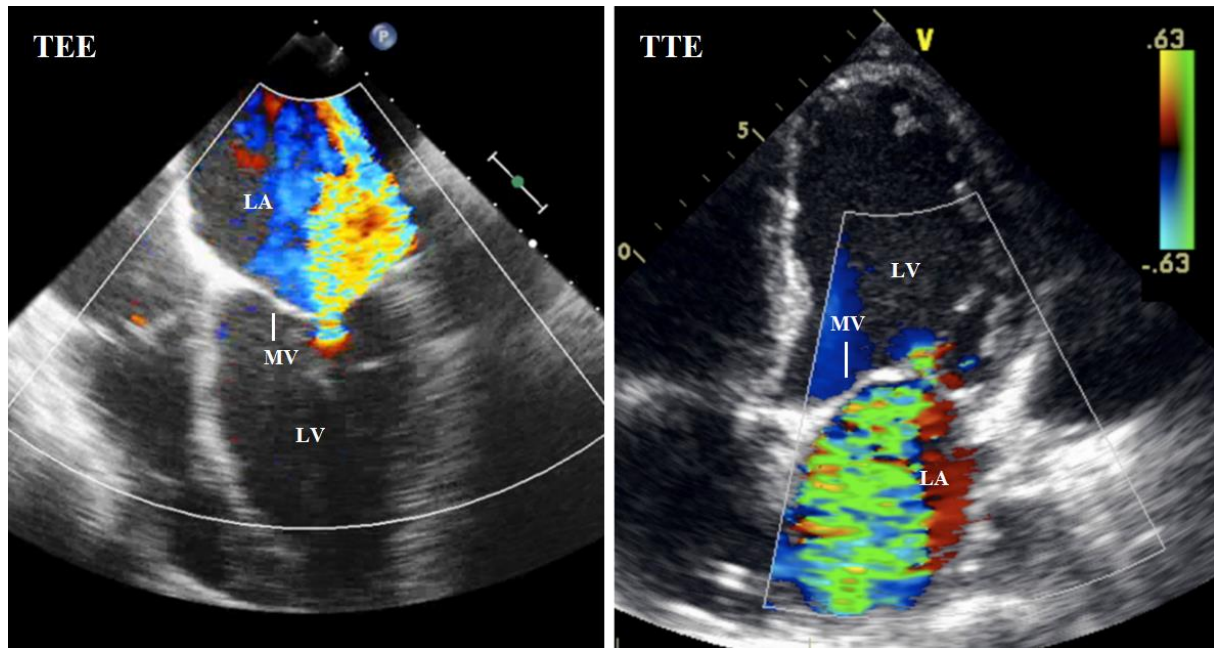
Im Röntgen-Thorax kann eine Vergrößerung des linken Vorhofs und des linken Ventrikels auffallen. Weitere Zeichen sind die verstrichene Herztaille und die Einengung des Holzknecht-Raumes in der seitlichen Aufnahme. Ein Trachealbifurkationswinkel  $> 90^\circ$  und

eine Dorsalverlagerung des Ösophagus sind Zeichen einer linksatrialen Vergrößerung. Die aus der MR resultierende Lungenstauung kann eine Hilusverbreiterung und Zeichen des Lungenödems, wie z.B. Kerley B-Linien oder eine Milchglaszeichnung zur Folge haben. Die Abgrenzung zur Mitralstenose bleibt jedoch im Röntgenbild schwierig.

#### **1.4.4 Echokardiographie**

Das Mittel der Wahl zur Diagnostik einer vermuteten MR stellt die transthorakale Echokardiographie (TTE) dar (24) (Abb.1). Ziel der Untersuchung ist die quantitative und qualitative Beurteilung des Schweregrades der MR, die Detektion linksventrikulärer Dysfunktionen und die Evaluation hinsichtlich der Möglichkeit einer operativen Versorgung. Die Verwendung der transösophagealen Echokardiographie (TEE) zur Evaluation der Mitralklappensuffizienz ist im Zuge der technischen Verbesserung der sonographischen Bildqualität häufig nicht mehr notwendig. Zwar liefert das Verfahren meist zusätzliche Detailinformationen, diese ziehen aber nur in seltenen Fällen praktische Konsequenzen nach sich (25). In Fällen, die mittels TTE schwer zu beurteilen sind (Kalzifikationen, adipöse Patienten, komplexe Läsionen etc.), ist die ergänzende Verwendung der TEE von entscheidendem diagnostischem Wert (26). Zur umfassenden Beurteilung des Schweregrades sollten immer möglichst viele qualitative sowie quantitative echokardiographische Merkmale herangezogen werden (Tabelle 2), da in Studien eine hohe Inkonstanz der Ergebnisse verschiedener Untersucher gezeigt werden konnte (27). Insbesondere zur präoperativen Planung hinsichtlich einer MitraClip-Therapie ist die TEE noch immer das Mittel der Wahl.

**Abbildung 1 - Darstellung der MR in der Echokardiographie**



*Darstellung einer schwergradigen MR in der TEE und in der TTE. Der turbulente Jet reicht in beiden Fällen bis an das Dach des LA.*

*LA, linkes Atrium; LV, linker Ventrikel; MR, Mitralklappeninsuffizienz; MV, Mitralklappe; TEE, transösophageale Echokardiographie; TTE, transthorakale Echokardiographie*

**Tabelle 2 - Echokardiographische Kriterien der schweren MR**

<b>Qualitative Zeichen</b>	
Schlagende Segelanteile, Ruptur eines Papillarmuskels, großer Koadaptationsdefekt	
Sehr großer zentraler Jet oder ein wandhaftender, schwirrender äußerer Jet, der die Hinterwand des Vorhofs erreicht	
Dichtes, dreieckiges Jet-Signal im CW-Doppler	
Große Flußkonvergenzzone	
<b>Semiquantitative Zeichen</b>	
Vena contracta $\geq 7$ mm breit	
Systolische Flußumkehr in den Pulmonalvenen	
Dominante E-Welle $\geq 1,5$ m/s	
Mitrales TVI/Aortales TVI $> 1,4$	
<b>Quantitative Zeichen</b>	
EROA	$\geq 40$ mm <sup>2</sup> bei organischer MR
	$\geq 20$ mm <sup>2</sup> bei funktioneller MR
RVol	$\geq 60$ ml/Schlag bei organischer MR
	$\geq 30$ ml/Schlag bei funktioneller MR
Vergrößerung von LV und LA	
<i>CW, continuous flow; TVI, time-velocity integral; EROA, effective regurgitant orifice area; RVol, regurgitation volume; LV, Linker Ventrikel; LA, Linkes Atrium</i>	
<i>Modifiziert nach Vahanian, 2012(24)</i>	

Da die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) im Krankheitsverlauf sehr lang im normalen Bereich bleibt, sollten zur Beurteilung einer LV-Dysfunktion zusätzlich andere Parameter wie der endsystolische linksventrikuläre Diameter (LVESD) herangezogen werden (17). Eine LVEF von  $< 60\%$  und ein LVESD  $> 40$ mm sind als Zeichen des Funktionsverlustes zu werten (28).

In einigen Fällen sind Belastungsuntersuchungen notwendig, um eine linksventrikuläre Dysfunktion aufzudecken oder eine MR korrekt bewerten zu können. Dies ist vor allem bei Patienten mit funktioneller MR sinnvoll, da diese einen dynamischen Zustand darstellt, der stark von verschiedenen Faktoren wie kardialer Belastung, Volumenstatus und peripherem



Widerstand abhängig ist (29). Eine Studie an asymptomatischen Patienten mit schwerer MR zeigte einen signifikant erhöhten Sauerstoffverbrauch unter Belastung in 20% der Fälle (30).

Die seit einigen Jahren zunehmende Weiterentwicklung und Nutzung der 3D-Echokardiographie bietet eine weitere Ergänzung des diagnostischen Repertoires, ist aber noch nicht flächendeckend verfügbar. In Studienergebnissen konnte bereits ein Vorteil der 3D-Beurteilung von Mitralklappenpathologien gegenüber der 2D-TTE gezeigt werden (31,32). Häufige Anwendung findet diese Technik bereits im Bereich der intraprozeduralen Bildgebung bei Mitralklappenrekonstruktionen, besonders unter Verwendung des MitraClip-Devices. Dieses Verfahren wird auch von Leitlinienempfehlungen der American Society of Echocardiography und der European Association of Echocardiography gestützt (33). Einer flächendeckenden Nutzung bei der Diagnostik ambulanter Patienten stehen momentan noch hohe Kosten, ein aufwendiger Lernprozess und der erhöhte Zeitaufwand entgegen (34).

#### **1.4.5 Herzkatheter**

Eine Untersuchung mittels Linksherzkatheter ist sehr gut geeignet, um MR-Schweregrad und LV-Funktion eines Patienten zu beurteilen. Mittels Eingabe von Röntgenkontrastmittel kann sowohl die LV-Kinetik als auch das Ausmaß der Regurgitation beurteilt werden. Vorteile gegenüber der Echokardiographie bieten sich durch die direkte Bestimmung der Druckverhältnisse im Herzen und im Pulmonalkreislauf. Letztendlich steht aber das Risiko dieses invasiven Verfahrens einer routinemäßigen Verwendung in der MR-Diagnostik entgegen, da mit der Echokardiographie eine weit risikoärmere Alternative gegeben ist. Hauptindikation ist der Ausschluss einer relevanten Koronarstenose als Ursache der MR und im Vorfeld einer operativen oder interventionellen Therapie.

## 1.5 Therapie der chronischen Mitralklappeninsuffizienz

Bei der Therapie der chronischen MR bieten sich vielfältige Behandlungsoptionen, die in stetiger Weiterentwicklung begriffen sind. Neben der pharmakologischen Therapie, die besonders bei Patienten mit funktioneller MR indiziert ist, und der operativen Mitralklappenrekonstruktion, die besonders bei schwerer organischer MR den Goldstandard darstellt, etablieren sich in den letzten Jahren zunehmend perkutane, kathetergestützte Verfahren für die Therapie von Hochrisiko-Patienten.

### 1.5.1 Pharmakologische Therapie

Die Grundlage der medikamentösen Therapie bei der chronischen organischen MR ist die Senkung des systemischen Widerstandes, um das orthograd ausgeworfene Blutvolumen zu erhöhen. Die Therapie mit antihypertensiven Medikamenten wurde daher in verschiedenen Studien untersucht und fand auch Eingang in die klinische Praxis. Schön et al. beschreiben eine durchschnittliche Reduktion des Regurgitationsvolumens um 56% unter ACE-Hemmer Therapie (35). Andere Studien mit ACE-Hemmern und Sartanen zeigen weniger ausgeprägte Ergebnisse von 14% (36) und 17% (37). Auch eine signifikante Reduktion der linksventrikulären Masse unter ACE-Hemmern wurde von Tischler et al. publiziert (38). Für die Therapie mit  $\beta$ -Blockern konnte eine signifikante Verringerung des Regurgitationsvolumens und der Größe des Klappendefekts dokumentiert werden (39).

Trotz der positiven pharmakologischen Effekte auf die Insuffizienzparameter, zeigen jedoch größere Studien eine weiterhin hohe kardiovaskuläre Komplikations- und Mortalitätsrate unter konservativ behandelten Patienten. In der Studie von Enriquez-Sarano *et al.* ergaben sich 5-Jahres-Risiken für Gesamtmortalität, kardiale Mortalität und kardiale Ereignisse von  $22\pm 3\%$ ,  $14\pm 3\%$ , und  $33\pm 3\%$  in einer medikamentös behandelten, asymptomatischen Patientenpopulation mit organischer MR ( $n=456$ ) (40). Diese Ergebnisse unterstützen weitere Studien, die ebenfalls eine deutlich erhöhte kardiovaskuläre Mortalität unter konservativ geführten Patienten mit schwerer, asymptomatischer MR zeigen (41,42).

Bei der Therapie der chronischen funktionellen MR stellt die Ausschöpfung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie den ersten Schritt in der Therapie dar (24). Eine Mitralklappenrekonstruktion wird bei Patienten empfohlen, die medikamentös nicht ausreichend beeinflussbar sind und ohnehin eine kardiochirurgische Bypassversorgung erhalten (24).

Die pharmakologische Therapie einer begleitenden arteriellen Hypertonie oder Herzinsuffizienz kann somit einen positiven Effekt für die Patienten bewirken, sollte aber bei Progress der Erkrankung eine operative Therapie nicht verzögern.

### **1.5.2 Mitralklappenchirurgie**

Bereits 1923 wurde die erste erfolgreiche Mitralklappen-Operation von Cutler durchgeführt (43). Heute stellt die chirurgische Rekonstruktion nach aktuellen Leitlinien die Therapie der Wahl bei schwerer, chronischer MR organischer Genese dar (24). Das Indikationsspektrum wurde auf Grund neuer Studienergebnisse auf asymptotische Patienten mit vorliegender LV-Dysfunktion erweitert (40).

Grundsätzlich wird die chirurgische Therapie bei symptomatischen Patienten ohne Kontraindikationen empfohlen. Bei asymptotischen Patienten mit schwerer, organischer MR wird die operative Versorgung empfohlen, sobald eine linksventrikuläre Dysfunktion, VHF oder ein erhöhter pulmonalarterieller Druck (sPAP) nachweisbar ist. Dabei ist das Risiko der Operation individuell gegen den Nutzen abzuwägen (41,42,44). Tabelle 3 stellt die Operationsindikationen bei schwerer organischer MR nach aktuellen Leitlinien dar.

**Tabelle 3 - OP-Indikationen bei schwerer organischer MR**

Indikation	Evidenzgrad
Mitralklappenrekonstruktion sollte gegenüber dem Klappenersatz bevorzugt werden, wenn ein stabiles Ergebnis zu erwarten ist.	IC
Symptomatische Patienten mit LVEF > 30% und LVESD < 55mm.	IB
Asymptomatische Patienten mit LV-Dysfunktion (LVESD > 45mm und/oder LVEF ≤ 60%).	IC
Asymptomatische Patienten mit erhaltener LV-Funktion und Vorhofflimmern oder pulmonaler Hypertonie.	IIaC
Asymptomatische Patienten mit erhaltener LV-Funktion, hoher Wahrscheinlichkeit für eine dauerhafte Rekonstruktion, niedrigem operativem Risiko, instabilem Segelanteil und LVESD ≥ 40 mm.	IIaC
Patienten mit schwerer LV-Dysfunktion (LVEF < 30% und/ oder LVESD > 55mm) ohne medikamentösen Erfolg mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine dauerhafte Rekonstruktion und niedriger Komorbidität.	IIaC
Patienten mit schwerer LV-Dysfunktion (LVEF < 30% und/oder LVESD > 55mm) ohne medikamentösen Erfolg mit niedriger Wahrscheinlichkeit für eine dauerhafte Rekonstruktion und niedriger Komorbidität.	IIbC
Asymptomatische Patienten mit erhaltener LV-Funktion, hoher Wahrscheinlichkeit für eine dauerhafte Rekonstruktion, niedrigem operativem Risiko und: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dilatation des linken Vorhofs bei Sinusrhythmus.</li> <li>- oder</li> <li>- Pulmonaler Hypertonie unter Belastung.</li> </ul>	IIbC
<i>LV, linker Ventrikel; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESD, linksventrikulärer endsystolischer Diameter</i> <i>Modifiziert nach Vahanian, 2012 (24)</i>	

Die chirurgische Reparatur der Mitralklappe bei möglichst großem Erhalt der Klappenanatomie ist heute die bevorzugte Therapieoption gegenüber dem primären Klappenersatz (24). Grund sind Studienergebnisse, die eine verminderte operative und gesamte Mortalität bei Mitralklappenreparatur im Gegensatz zum Klappenersatz zeigen (45–47). Auch größere retrospektive Metaanalysen kommen zu dem Ergebnis, dass sowohl die Frühmortalität mit einer Odds-Ratio von 2,67 (48), als auch die Gesamtmortalität mit 1,58 (49) deutlich zu Ungunsten des primären Klappenersatzes ausfällt.

Die Reparatur-Techniken sind vielfältig und beziehen neben der Klappe selbst, auch den Mitralring und die Papillarmuskeln mit ein. Zu den häufig angewandten Eingriffen zählen die Resektion und Straffung überbeweglicher Segelanteile, die Reparatur oder der Ersatz von Papillarmuskeln und die Verkleinerung des Annulusdurchmessers. Um eine optimale Kontrolle der MR zu erreichen, werden oft verschiedene Techniken individuell kombiniert. Die bevorzugten Operationstechniken unterliegen dabei einem stetigen Wandel. Während 2003 noch 60% der Mitralklappenreparaturen mittels Resektion von posterioren Segelanteilen durchgeführt wurden, verschiebt sich das Spektrum in den letzten Jahren immer mehr hin zum weitest gehenden Segelerhalt mit Korrektur der Chordae tendinae (50). Bei Patienten mit funktioneller MR ist die Ringannuloplastie zur Verkleinerung des Mitralklappendurchmessers eines der häufig verwendeten Verfahren. Der Vorteil für die häufig multimorbiden Patienten liegt in dem geringeren operativen Risiko (51–53), ein Nachteil ist die hohe Wiederauftrettsrate der MR (54,55). Nach Möglichkeit sollten daher andere Verfahren zusätzlich verwendet werden um eine stabilere Korrektur zu erzielen (56). Der Operationszugang kann sowohl mit medianer Sternotomie, als auch mittels minimal invasiver Instrumente erfolgen. Studien zeigen in diesem Zusammenhang eine geringere Komplikationsrate bei weniger invasivem Vorgehen (57).

### 1.5.3 Interventionelle Verfahren

Obwohl die chirurgische Behandlung die Therapie der Wahl für Patienten mit schwerer chronischer MR ist, zeigt sich jedoch, dass eine große Zahl von Patienten aus verschiedenen Gründen keiner Operation zugeführt werden. Eine Studie an 396 Patienten mit schwerer symptomatischer MR zeigte, dass in 49% der Fälle eine Operation nicht durchgeführt wurde (58). Als Hauptgründe konnten reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion, hohes Alter, eine nicht-ischämische Genese und Komorbiditäten identifiziert werden.

Eine alternative Therapieoption für diese Hochrisiko-Patienten bieten neue katheterbasierte Systeme zur perkutanen Mitralklappenrekonstruktion. Obwohl die Therapie der MR gemeinsames Ziel dieser Verfahren ist, unterscheiden sie sich grundlegend in ihrem therapeutischen Ansatzpunkt. Neben dem in dieser Arbeit behandelten MitraClip-System (Abbott Vascular, Illinois, USA), gibt es Annuloplastie-Systeme wie das MONARC (Edwards Lifesciences, Kalifornien, USA) oder das MPAS (Mitralign, Massachusetts, USA).

#### 1.5.3.1 Indirekte Annuloplastie

Perkutane Verfahren zur indirekten Mitralannuloplastie imitieren den Effekt der etablierten kardiochirurgischen Verfahren, bei denen ein Ring implantiert wird, der den posterioren Anteil des Mitralinges verkürzt und somit den Segelabstand verkleinert. Ein Beispiel für ein solches perkutanes System ist das MONARC-Implantat. Grundlage für die Funktion dieses Devices ist die anatomische Lage des Koronarsinus, der bei den meisten Patienten direkt hinter dem posterioren Anteil des Mitralannulus verläuft. Das Implantat besteht aus zwei Stents, die über eine gebogene Brücke mit einander verbunden sind. Dieses System wird über einen venösen Zugang in den Koronarsinus eingebracht und dort mittels des distalen und proximalen Stents verankert. Die Brücke verkürzt sich in den Wochen nach der Implantation durch Resorption biologisch abbaubarer Materialien und führt so zu einer Begradigung des Systems. Dies führt zu einem Druck auf den benachbarten Mitralling, dessen Durchmesser sich verringert (59).

Die Ergebnisse der EVOLUTION-Studie zeigten eine Reduktion der MR um  $\geq 1$  Grad bei einem Teil der Patienten (60). Hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse war festzustellen, dass bei einigen Patienten eine relevante iatrogene Kompression von Koronararterien resultierte, falls diese vom Koronarsinus gekreuzt wurden. In zwei Fällen kam es zu einem Myokardinfarkt.

### **1.5.3.2 Direkte Annuloplastie**

Ein System zur direkten Mitralannuloplastie ist das MPAS-System. Es wird über einen Linksherzkatheter unterhalb der Mitralklappe in Position gebracht und ermöglicht das Setzen von drei Nähten an den Positionen P1, P2 und P3 des posterioren Mitralinges. Diese Nähte werden danach unter Zug gesetzt und mit einer Edelstahl-Klemme fixiert. Dies führt zu einer Verkleinerung des Durchmessers. Das System befindet sich momentan in ersten klinischen Studien.

### **1.5.3.3 Das MitraClip-Verfahren**

Die Möglichkeit der perkutanen Mitralklappenreparatur mittels neuer katheterbasierter Systeme bietet eine Alternative zur chirurgischen Behandlung von Hoch-Risiko Patienten. Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem am weitesten verbreiteten dieser Systeme, dem Mitraclip der Firma Abbot Vascular.

Die Grundlage für das Mitraclip-System bildet die sogenannte edge-to-edge- oder „double-orifice“-Operationstechnik, die von Ottavio Alfieri 1991 zum ersten Mal angewandt wurde. Die Segel der Mitralklappe werden im Bereich des Insuffizienz-Jets mittels eines 4,0-Fadens zusammengenäht. Da sich dieser Bereich meist zentral befindet, entsteht so eine Klappe mit zwei Öffnungsflächen, beidseits der gelegten Naht. Initiales Ziel war die Behandlung von Patienten mit einem Prolaps des vorderen Mitralsegels, die bis dato meist als Kandidaten für einen Mitralklappenersatz galten (61). Der Vorteil der Prozedur liegt in der einfachen und reproduzierbaren Durchführung, die auf verschiedene Formen der MR gleichermaßen anwendbar ist, da sie nicht die Wiederherstellung der anatomisch-korrekten Situation zum Ziel hat. Auf Grund guter initialer Ergebnisse wurden zwischen 1992 und 2000 weitere 260 Patienten mittels zentraler „double-orifice“-Technik von Alfieri et al. behandelt. Die perioperative Mortalität lag bei 0,7% und das 5-Jahres-Überleben bei 94,4%. Eine Reoperation war nach 5 Jahren in 10% der Fälle durchgeführt worden (62). Diese Ergebnisse zeigen, dass die „double-orifice“-Technik in der Lage ist eine Alternative zu konventionellen Interventionen zu bieten.

Bereits 1998 äußerte die Arbeitsgruppe um Alfieri den Gedanken, die technisch simple „double-orifice“-Methode in Richtung eines perkutanen Verfahrens weiter zu entwickeln (63). Erste tierexperimentielle Erfolge mit einem per Subkostalinzision eingebrachten „mitral valve grasper“ wurden 1999 publiziert (64). Einen anderen technischen Ansatz verfolgten sowohl Alfieri et al. (65), als auch Naqvi et al. (66). Beide Gruppen führten unabhängig voneinander tierexperimentielle Studien an Devices durch, die eine minimalinvasive bzw.

perkutane Reparatur einer Mitralklappe mittels Nähten im Sinne der „double-orifice“-Technik ermöglichen. Obwohl die Durchführbarkeit dieser Interventionen belegt werden konnte, wurde die Entwicklung des resultierenden Mobius-Systems (Edwards Lifesciences, Irvine, California) schon bald wieder eingestellt. Die Ergebnisse des Devices erwiesen sich in mehreren Studien als nicht dauerhaft genug und die schlechte Lokalisierbarkeit unter Durchleuchtung erschwerte die Interventionen zusätzlich (67).

Die erfolgreiche transfemorale Implantation eines Clip-Systems wurde 2003 publiziert. Der Evalve-Clip wurde von St. Goar *et. al.* bei 14 Schweinen implantiert (68). Weitere Studien zeigten gutes Einwachsen und Endothelialisierung des Clips (69,70), vergleichbar mit dem Ergebnis einer „double-orifice“-Naht (71).

Die erste Anwendung des nun MitraClip betitelten Devices am Menschen erfolgte 2003 (72). Die ersten großen multizentrischen Kohortenstudien EVEREST I und II an über 300 Patienten zeigten, dass der MitraClip bei guten Rekonstruktionsergebnissen eine geringere Rate an Komplikationen aufweist als die kardiochirurgische Therapie. Hinsichtlich des Rekonstruktionsergebnisses ist jedoch die operative Behandlung überlegen (73).

Bis heute wurden weltweit über 6000 MitraClip-Verfahren durchgeführt, davon mehr als 1500 in Deutschland (74).



## 2 Fragestellungen

Die Implantation von mehr als zwei MitraClips zur Therapie eines Patienten mit schwerer chronischer MR ist ein relativ neues Verfahren, dass bisher hauptsächlich in Einzelfällen beschrieben wurde (5,75,76). Größere Patientenzahlen konnten bereits mit gutem klinischem Erfolg mittels dieser neuen Implantationstechnik an der Universitätsmedizin Rostock behandelt werden (77). Der Einfluss der multiplen MitraClips auf die Hämodynamik und Funktion der Mitralklappe unter Belastung wurde bisher nicht untersucht.

Im Einzelnen wurden in dieser Arbeit folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Induziert die Implantation von mehr als zwei MitraClips eine klinisch relevante iatrogene Mitralklappenstenose?
2. Kann mittels multipler MitraClips eine belastungsstabile Korrektur der Mitralklappeninsuffizienz erreicht werden?
3. Lassen sich mögliche Prädiktoren für die Höhe des postinterventionellen mittleren transmitralen Druckgradienten (TPG) identifizieren?

### 3 Patienten und Methoden

#### 3.1 Indikationsstellung für das MitraClip-Verfahren

Die Entscheidung zur perkutanen Mitralklappenrekonstruktion wurde in allen Fällen nach aktuellen Behandlungsrichtlinien (24) interdisziplinär in einem Team aus Kardiochirurgen und Kardiologen gefällt. Ausschlaggebend für die Indikationsstellung waren das Vorliegen einer schweren MR  $\geq$ III°, einer Herzinsuffizienzsymptomatik  $\geq$  NYHA III und eine ausgeprägte Komorbidität der Patienten. Das operative Mortalitätsrisiko der Patienten wurde mittels Logistic EuroSCORE (78) und STS-Score (79) ermittelt und stellte ein wesentliches Kriterium für die Entscheidung zur perkutanen Mitralklappenreparatur dar. Obwohl einige Studien eine exaktere Risikostratifizierung durch den STS-Score bei Patienten mit hohem Risiko belegen (80–82), wurden beide Scores verwandt, um eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Patientenkollektiven zu gewährleisten.

Die Beurteilung der Durchführbarkeit der Implantation stützte sich auf 2D- und 3D-echokardiographische Bildgebung der Klappenanatomie und –funktion. Die initiale Everest-Studie (73) legte relativ strenge morphologische Kriterien für die Implantation eines MitraClips fest (Tabelle 4). Neue Implantationstechniken ermöglichen aber eine erfolgreiche Implantation von Clips bei deutlich komplexeren Anatomien (75). Unsere Arbeitsgruppe reduzierte die Ausschlusskriterien weiter bis auf eine MVOA  $< 3,5 \text{ cm}^2$  oder bestehende Endokarditis.

**Tabelle 4 - Anatomische Kriterien nach EVEREST**

<b>Empfohlene anatomische Kriterien</b>
Lage der Insuffizienz im Areal A2-P2
Koadaptationslänge $> 2 \text{ mm}$
Koadaptationstiefe $< 11 \text{ mm}$
Flail gap $< 10 \text{ mm}$
Flail width $< 15 \text{ mm}$
MVOA $> 4 \text{ cm}^2$
<i>MVOA, Mitralklappenöffnungsfläche</i>
<i>Modifiziert nach Maisano, 2011 (61)</i>

Bei Patienten mit funktioneller MR und mangelnder bzw. fehlender Koadaptation der Mitralklappensegel, wurde die Durchführung einer Implantation mittels „Zipping-Technik“ (5) evaluiert (Kap.3.4.3). Die voraussichtliche Anzahl der zu implantierenden Clips wurde für jeden Patienten präinterventionell geplant und intraoperativ gegebenenfalls korrigiert.

### **3.2 Präinterventionelle Diagnostik**

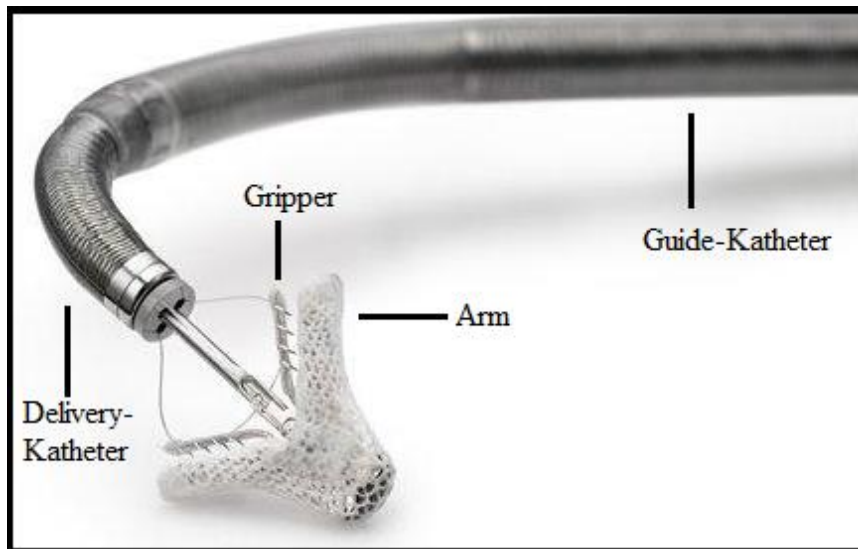
Alle Patienten wurden im Vorfeld der Intervention einer genauen körperlichen Untersuchung unterzogen sowie anamnestisch besonders hinsichtlich ihrer Herzinsuffizienzsymptomatik, befragt. Die nicht-invasive Bildgebung wurde mittels TTE und TEE durchgeführt, um die Klappendimensionen und das Ausmaß der MR zu beurteilen (Tabelle 2). Des Weiteren erfolgte eine Koronarangiographie, eine Linksventrikulographie und ein Rechtsherzkatheter. Die Evaluation der MR erfolgte konform aktueller Leitlinien und Empfehlungen (24,83).

### **3.3 Apparative Voraussetzungen und Material**

Alle Implantationen wurden in einem Hybrid-Katheterlabor des Herzzentrums der Universitätsmedizin Rostock durchgeführt. Dieses bietet die Möglichkeit einer sterilen Implantation, bei gleichzeitigem Zugriff auf die, für die Prozedur unabdingbare, bildgebende Diagnostik. Diese stützt sich zum einen auf die Möglichkeit der Beurteilung und Dokumentation von Standbildern und Liveaufnahmen aus der Durchleuchtung, sowie auf die genaue Lokalisation und Funktionsbeurteilung des MitraClip-Systems mittels 2D- und 3D-TEE (Phillips iE33-xMATRIX).

Das MitraClip System besteht aus mehreren Teilen: einem Guide-Katheter und dem Clip Delivery System (CDS) mit angeschlossenem Implantat. Der MitraClip ist ein Implantat mit zwei Armen von 8mm Länge und einer Breite von 4mm. Es besteht aus Chrom und Cobalt Teilen, die zur Verringerung der thrombogenen Aktivität mit Polyester ummantelt sind. Jeder Arm verfügt an der Innenseite über einen zusätzlichen Gripper, der es ermöglicht, das Klappensegel zwischen Arm und Gripper zu fixieren, um eine stabile Positionierung des Clips zu gewährleisten (Abb.2). Das CDS besteht aus dem Delivery-Katheter und der zugehörigen Steuerung, die das Ausrichten des Clips über der Klappe ermöglicht. Der Delivery-Katheter trägt an seiner Spitze das Implantat und wird coaxial durch das Lumen des flektierbaren 24F Guide-Katheters geschoben.

**Abbildung 2 - MitraClip-Implantat**



---

*Das MitraClip-Implantat an der Spitze des Delivery-Katheters.*

*Bildquelle: <http://www.abbottvascular.com/int/mitraclip.html>*

### **3.4 Multiclip Implantationstechnik**

Der Eingriff erfolgt unter Intubationsnarkose durch zwei erfahrene interventionelle Kardiologen. Diese werden unterstützt durch einen Anästhesisten und einen erfahrenen Echokardiographen. Zwei medizinisch-technische Assistenten sind für das Materialmanagement und die Tischassistenz verantwortlich.

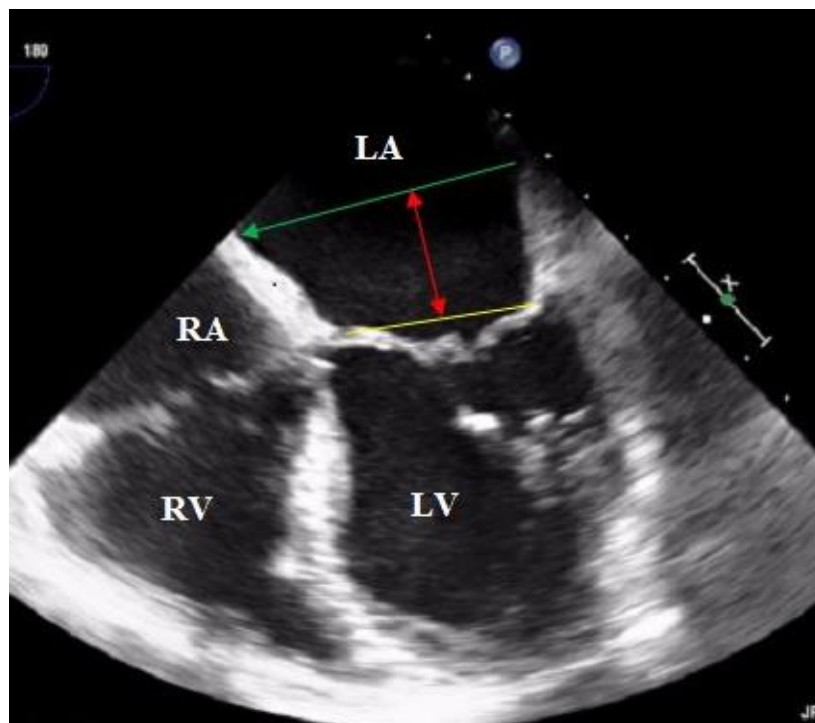
#### **3.4.1 Gefäßzugang und Rechtsherzkatheter**

Der Zugang erfolgt über die V.femoralis. Nach erfolgreicher Punktion wird eine Schleuse in modifizierter Seldinger-Technik installiert (84). Unter Durchleuchtung erfolgt der Vorschub des Führungsdrahtes in den rechten Vorhof.

#### **3.4.2 Transseptale Punktion**

Um mit dem Instrumentarium die zu behandelnde Mitralklappe zu erreichen muss das interatriale Septum punktiert werden. Die Punktionsstelle wird, angepasst an die Herzanatomie des Patienten, so gewählt, dass eine problemlose spätere Positionierung des CDS über der Mitralklappe erfolgen kann (Abb. 3). Die Bildgebung mittels TEE ist in dieser Phase entscheidend, um dem Operateur eine genaue Orientierung innerhalb der Vorhöfe zu ermöglichen. Die Punktion erfolgt mittels einer Transseptal-Nadel, die über den Guide-Katheter gesteuert wird. Sobald die Lage der Nadel innerhalb des LA durch TEE und Durchleuchtung gesichert ist, wird diese durch den Operateur fixiert. Der Punktionskanal wird mittels eines Dilatators erweitert und durch einen 8F-Sheath gesichert. Durch den Sheath wird ein Multipurpose-Katheter in die linke Pulmonalvene eingebracht und der Zugangsweg in den linken Vorhof durch ein steifes Guidewire sichergestellt. Nach der Entfernung des Dilatators, kann nun der 24F-Guide-Katheter in den linken Vorhof eingebracht werden, welcher für die Implantation genutzt wird.

### Abbildung 3 - Bestimmung der Punktionsstelle



---

*Bei der Bestimmung der korrekten Stelle für die Punktion des interatrialen Septums, muss ein ausreichender Abstand (rote Linie) zwischen Punktionsstelle (grüne Linie) und Mitralklappenebene (gelbe Linie) eingehalten werden, um die Positionierung des Katheters über der Klappe zu ermöglichen.*

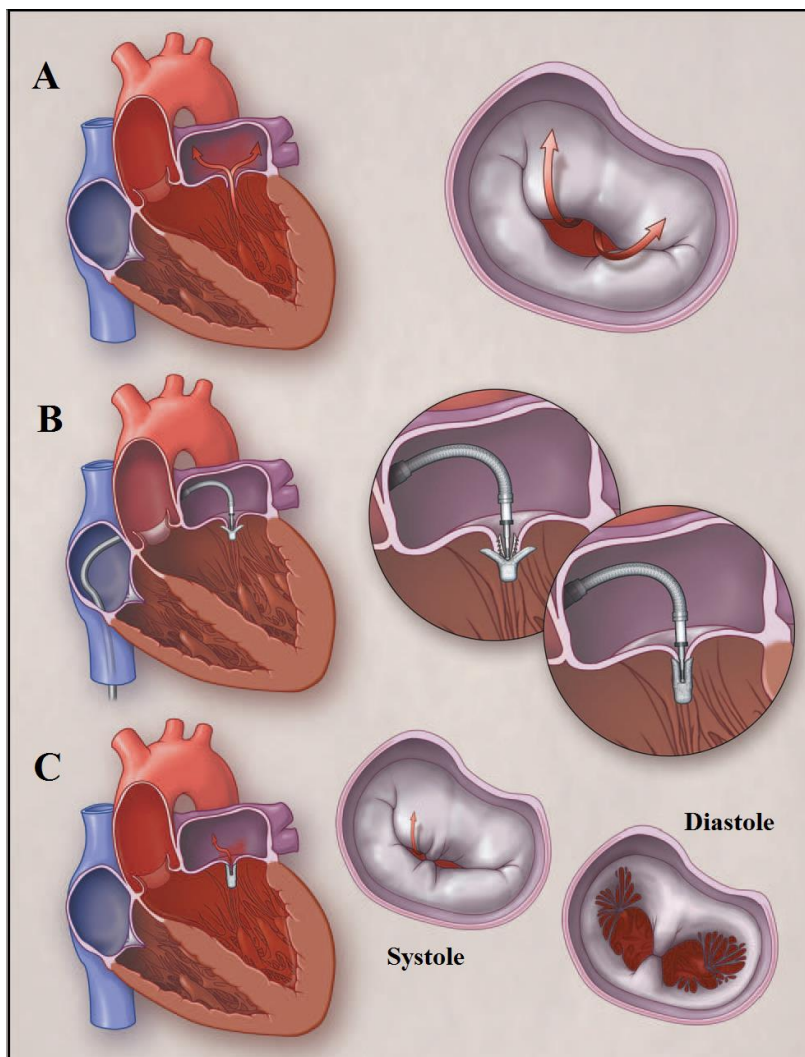
*LA, linkes Atrium; LV, linker Ventrikel; RA, rechtes Atrium; RV, rechter Ventrikel*

### 3.4.3 Multiclip Implantation

Das CDS wird durch den Guide-Katheter bis in den LA geschoben. Die Spitze des Guide-Katheters wird dabei flektiert und zeigt auf das Zentrum des Regurgitationsjets, der sich meist zwischen den Klappensegmenten A2 und P2 befindet. Die exakte Positionierung erfolgt anhand der 3D-Rekonstruktion der Klappenebene mittels TEE. Der Clip wird nun vom Operateur leicht geöffnet und durch die Mitralklappe in den linken Ventrikel vorgeschoben. Liegt das System unterhalb der insuffizienten Klappe, werden die Arme des Implantates vollständig geöffnet und der Clip zurückgezogen. Die Klappensegel werden in die Arme des Clips gedrückt und nach dem Schließen der Gripper dort fixiert. Nach sorgfältiger TEE-Lagekontrolle, wird der Clip geschlossen und die Klappenfunktion neu beurteilt. Eine Öffnung und Reposition sowie eine vollständige Entfernung des Clips ist in diesem Stadium noch möglich. Eine Stenose ist mittels des mittleren TPG auszuschließen, bevor der Clip gesichert und abgeworfen wird (Abb. 4). Als Grenzwert gilt ein mittlerer TPG von 5 mmHg, dies entspricht den Empfehlungen der American Society of Echocardiography (85).

Die Entscheidung über die Implantation weiterer Clips richtet sich maßgeblich nach der Effizienz der ersten Prozedur. Sollte die Insuffizienz bereits mit einem Clip gut beherrscht sein und ist durch weitere Implantate keine zusätzliche Verbesserung zu erwarten, kann die Prozedur beendet werden. Oft ist jedoch ein Clip nicht ausreichend und es wird ein weiterer parallel zum ersten implantiert, um die Insuffizienz weiter zu reduzieren. Eine erneute Evaluation mit besonderem Augenmerk auf Stenoseparametern und Klappeninsuffizienz erfolgt nach jedem Clip. Weitere Clips werden gegebenenfalls in kurzer Distanz zueinander und perpendicular zur Koadaptationslinie implantiert.

## Abbildung 4 - MitraClip-Implantation im Überblick



**A:** Das Herz eines Menschen mit MR in der Systole. Trotz geschlossener Mitralklappe, schießt ein Blutstrom (rote Pfeile) durch die zentral im Segment A2P2 gelegene Läsion. Die lateralen und medialen Segelanteile schließen regelrecht.

**B:** Der Guide-Katheter mit dem MitraClip-Device wird durch das Vorhofseptum in den linken Vorhof geschoben. Das Device wird mittig im insuffizienten Klappenareal platziert und die Segel beidseits zwischen Gripper und Arm fixiert. Nach korrekter Positionierung wird der Clip geschlossen und abgeworfen.

**C:** Der geschlossene Clip verbindet die zentralen Segelanteile fest miteinander. Es entstehen zwei neue Klappenöffnungen beidseits des Clips.

*Schematische Darstellung der Implantation eines einzelnen MitraClips.*

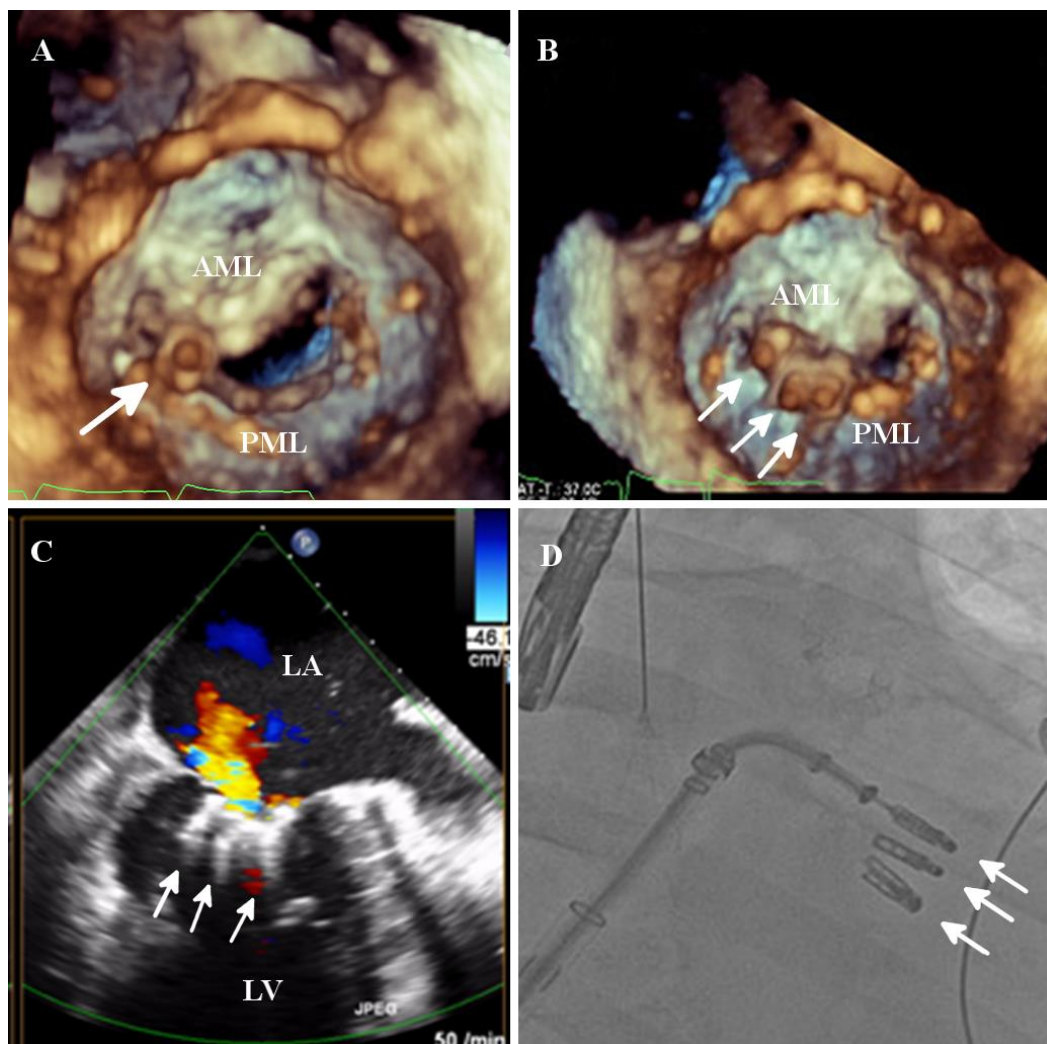
*MR, Mitralklappeninsuffizienz*

*Bildquelle: Feldman, 2011 (73)*



Ist diese Technik auf Grund besonderer anatomischer Gegebenheiten, wie zum Beispiel einer Malkoadaptation der Segel, nicht durchführbar, kann die in Rostock erstmals durchgeführte „Zipping“-Technik verwendet werden (5). Dieses Verfahren hat die Verwendung mehrerer Clips zum Ziel und führt zur Bildung eines lateral gelegenen „Neo-orifice“. Der erste Clip wird dazu an der medialen Kommissur im Segment A3P3 implantiert, um eine schrittweise Annäherung der Segel zu erreichen. Weitere Clips werden folgend nach lateral, parallel zum ersten, angebracht (Abb. 5). Ein Großteil der in dieser Studie untersuchten Patienten (n=14) wurde mittels dieser Technik behandelt.

**Abbildung 5 – „Zipping“-Technik im Überblick**



*3D-echokardiographische (A,B), sowie 2D-echokardiographische Darstellung (C) einer Implantation in „Zipping“-Technik. Die Clips (Pfeile) sind sowohl im Ultraschall (A, B, C), als auch in der Durchleuchtung (D), gut erkennbar.*

*AML, anteriores Mitralsegel; LA, linkes Atrium; LV, linker Ventrikel; PML, posteriores Mitralsegel*

### 3.5 Dobutaminstressechokardiographie

Die Nachuntersuchung mittels Dobutaminstressechokardiographie (DSE) erfolgte  $4\pm 1$  Tage nach der Implantation. Sie wurde ebenfalls mit dem Phillips iE33-xMATRIX unter Verwendung von Standardprotokollen durchgeführt. Die Patienten gaben ihr informiertes Einverständnis zu der Untersuchung.

Die Stressechokardiographie erfolgte 24 Stunden nach Absetzen der  $\beta$ -Blocker-Therapie mit einer initialen Dosis von  $5\mu\text{g/kg/min}$  über 5 min. Die Dosis wurde dann sukzessive über 10, 20, 30 bis  $40\mu\text{g/kg/min}$  gesteigert. Eine kontinuierliche Überwachung erfolgte mittels Elektrokardiographie. Doppler- und 2D-echokardiographische Daten wurden in Ruhe, auf jeder Belastungsstufe und in der Erholungsphase aufgezeichnet. Der Grad der MR wurde nach den Kriterien der American Society of Echocardiography (86) bestimmt. Die linksventrikulären Durchmesser wurden per long-axis view ermittelt. Der sPAP wurde aus der maximalen Flußgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe bei einem angenommenen rechtsatrialen Druck von 5 mmHg bei normalem Diameter der V. cava und 10 mmHg bei dilatierter V. cava (87) rechnerisch ermittelt. Die LVEF und die entsprechenden Volumina wurden an Hand der biplanen Methode nach Simpson gemessen. Die Mitralklappenöffnungsfläche (MVOA) wurde planimetrisch nur während des Eingriffs mittels 2D und 3D Bildern ausgemessen. In der Vor- und Nachuntersuchung wurde die „pressure half-time“ (PHT) Methode genutzt, da sie auch in der TTE eine gute Annäherung bietet (88). Eine klinisch relevante Stenose kann ab einem Wert  $<1,5\text{ cm}^2$ , bzw.  $1,7\text{-}1,8\text{ cm}^2$  bei Patienten mit großer Körperoberfläche, angenommen werden (44,89). Zur Ermittlung einer eventuellen postinterventionellen MV-Stenose wurden auch der mittlere und maximale TPG bestimmt. Als oberer Grenzwert für den mittleren TPG wurde 5 mmHg festgelegt. Die Messungen des diastolischen Klappenring Durchmessers erfolgten im apikalen Vier-Kammer-Blick und in der parasternalen, kurzen Achse. Die Messungen wurden für drei Schläge bei Sinusrhythmus und mindestens fünf Schläge bei VHF gemittelt. Invasive Messungen wurden nicht routinemäßig vorgenommen, da eine gute und risikoarme Beurteilbarkeit mittels Echokardiographie gegeben war.

### **3.6 Follow-up**

Nach 30 Tagen, drei Monaten und sechs Monaten erfolgte eine, gegebenenfalls telefonische, Einschätzung der klinischen Herzinsuffizienz der Patienten an Hand der NYHA-Klassifikation. Echokardiographische Verlaufskontrollen wurden teilweise in unserer Institutsambulanz und teilweise ambulant durchgeführt.

### **3.7 Statistische Analyseverfahren**

Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung aufgeführt. Echokardiographische Befunde wurden zwischen der Baseline, dem direkten postinterventionellen Ergebnis und dem Follow-up verglichen. Statistische Vergleiche wurden bei kontinuierlichen Variablen mittels des gepaarten t-Tests vorgenommen. Bei kategorischen Variablen wurde der chi<sup>2</sup>- oder der Fisher-Test verwendet. Um unabhängige Prädiktoren für den mittleren TPG zu identifizieren, wurde eine multivariable Analyse mittels linearer Regression durchgeführt. In allen diesen Tests wurde ein p-Wert von  $< 0,05$  als signifikant gewertet. Die Datenanalyse erfolgte mit dem SPSS Software-Paket (Version 20, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## 4 Ergebnisse

Im Zeitraum zwischen Februar 2010 und Dezember 2011 wurden 85 Patienten (davon 56% männlich) mit einem Durchschnittsalter von  $78 \pm 6$  Jahren im Herzzentrum der Universitätsmedizin Rostock behandelt. Eine erfolgreiche Clip-Implantation konnte in 96,5% der Fälle erreicht werden. Die komplette Interventionszeit (Zeit von Eröffnung bis zum Schluss der V. femoralis) betrug  $197 \pm 69$  min im gesamten Kollektiv, die reine Implantationszeit  $22 \pm 14$  min.

24 Patienten (28,2%) wurden mit multiplen Clips (mehr als zwei Clips) versorgt. Davon erhielten 19 Patienten drei Clips, vier Patienten vier Clips und ein Patient fünf Clips. Vier Patienten wurden aus verschiedenen Gründen aus der Studie ausgeschlossen. Ein Patient (drei Clips) präsentierte bereits direkt nach dem Abwurf des letzten Clips eine signifikante MV-Stenose, somit war kein Interventionserfolg gegeben. Ein zweiter Patient (drei Clips) musste auf Grund der Loslösung eines Clips mit resultierender akuter MR einer Notoperation unterzogen werden. Bei einem dritten Patienten (vier Clips) musste auf Grund der schweren Herzinsuffizienz (EF 15%) und der stark eingeschränkten postinterventionellen Mobilisierung von einem Dobutaminstresssecho abgesehen werden. Ein vierter Patient verstarb neun Tage nach der Implantation an einer pneumogenen Sepsis.

Bei 20 Patienten wurde postinterventionell ein Dobutaminstresssecho durchgeführt. Diese repräsentieren die Studiengruppe.

### 4.1 Präprozedurale Ergebnisse

Die Kohorte bestand aus 20 Patienten, davon 13 (65%) Männer, im Alter von  $77 \pm 7$  Jahren. Die Genese der MR wurde in zwölf (60%) Fällen als funktional und in acht (40%) Fällen als organisch bzw. gemischt klassifiziert. Alle Patienten wiesen eine MR Grad III-IV und eine Herzinsuffizienz NYHA III-IV auf. Die relevante Komorbidität definierte sich vor allem durch den großen Anteil an Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (80%) und Kardiomyopathie (65%). Kein Patient wies ein signifikantes Aorten- oder Pulmonalklappenvitium auf. Elf Patienten zeigten zu dem eine mittelgradige und zwei Patienten eine schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz. Tabelle 5 zeigt einen Überblick der Patientencharakteristiken. Tabelle 6 zeigt eine detaillierte Aufstellung der einzelnen Patienten.

**Tabelle 5 – Patientencharakteristiken**

<b>n=20</b>	
Alter, Jahre	77±7
männlich, n (%)	13 (65)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25±4
Logistic EuroSCORE	27±11
STS-score	14±6
Kardiomyopathie, n (%)	13 (65)
ischämisch	11 (55)
dilatativ	2 (10)
MR Typ, n (%)	
funktional	12 (60)
organisch/kombiniert	8 (40)
Vorhergehende kardiale Operationen, n (%)	6 (30)
Vorhergehende akute, dekompensierte Herzinsuffizienz, n (%)	18 (90)
Vorhergehender Schlaganfall, n (%)	3 (15)
Koronare Herzkrankheit, n (%)	16 (80)
COPD, n (%)	9 (45)
Diabetes mellitus, n (%)	7 (35)
Vorhergehendes Karzinom, n (%)	2 (10)
Hypertonie, n (%)	19 (95)
Vorhofflimmern, n (%)	13 (65)
NYHA III/IV, n (%)	20 (100)
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	16 (80)
GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	44±13
<i>BMI, Body Mass Index; COPD, chronische obstruktive pulmonale Dysfunktion; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; NYHA, New York Heart Association; STS, Society of Thoracic Surgeons</i>	

**Tabelle 6 - Detaillierte Patientenaufstellung**

Patient	Alter	STS-score	EuroSCORE	MR-Grad	Clip Anzahl
01	76	15,4	30,0	4	4
02	67	9,0	24,4	4	3
03	78	7,8	29,7	4	3
04	76	11,0	39,0	3	3
05	79	19,0	38,7	3	3
06	81	13,0	25,8	3	3
07	85	30,0	46,0	4	3
08	72	21,2	37,8	4	4
09	82	15,0	21,9	4	3
10	76	25,2	44,0	4	3
11*	85	6,1	4,8	3	3
12	85	13,1	15,7	3	3
13	80	10,2	15,7	3	3
14	73	15,8	31,0	4	4
15	72	8,5	20,0	3	3
16	86	12,9	20,5	4	3
17	73	10,7	15,6	3	3
18	81	8,6	25,7	4	3
19	56	8,5	13,5	3	3
20	71	20,8	32,6	3	3

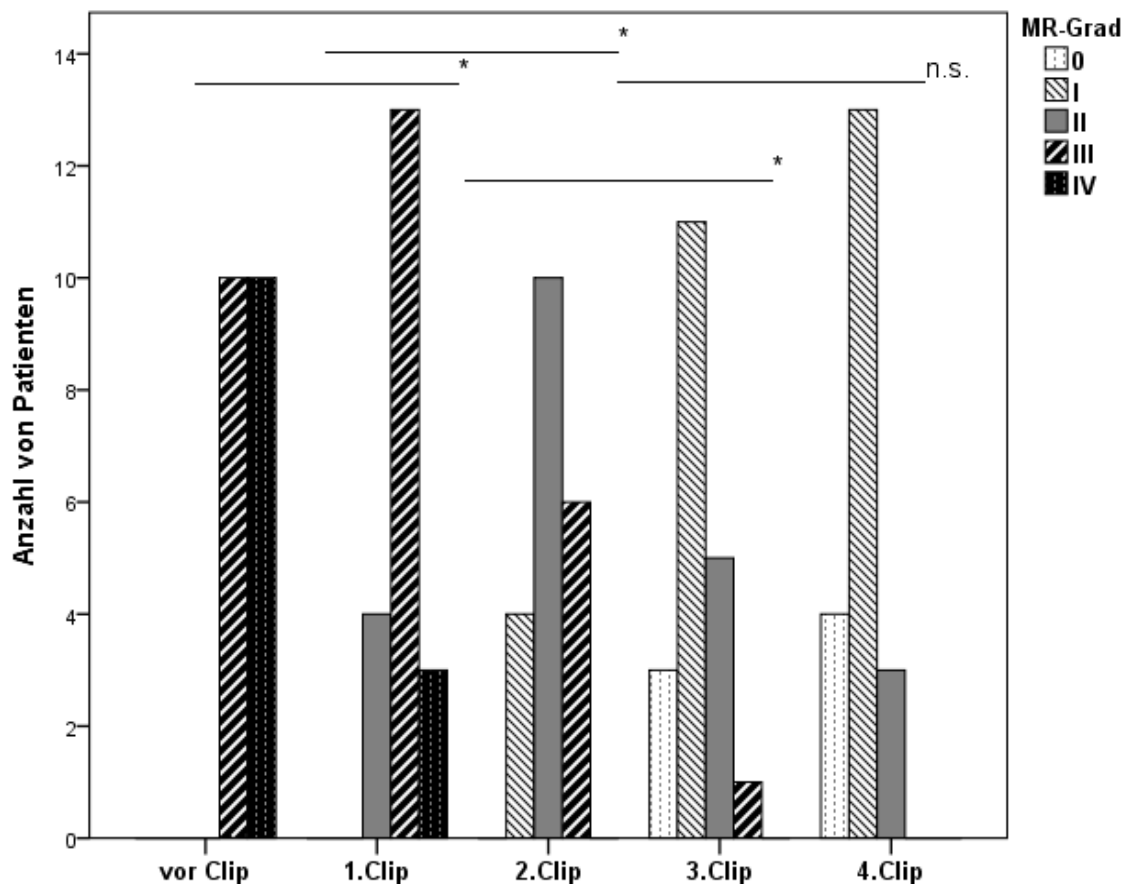
*\*Patient lehnt eine konventionelle Operation trotz niedrigem Risiko ab.*

*MR, Mitralregurgitation; STS, Society of Thoracic Surgeons*

## 4.2 Prozedurale Ergebnisse

In der Studiengruppe wurden 20 Patienten mit insgesamt 63 MitraClip-Devices versorgt. In 17 Fällen wurden drei Clips verwendet in drei Fällen war ein vierter Clip notwendig. Die gesamte Prozedur dauerte im Schnitt  $226 \pm 70$  min. Die Durchleuchtungszeit betrug  $29,7 \pm 13,6$  sec. Eine Multiclip-Implantation mittels „Zipping“-Technik erfolgte in 14 (70%) Fällen. Bei den restlichen sechs Patienten erfolgte die Implantation nach konventionellem Verfahren. Die Veränderung des MR- Grades wurde nach jedem implantierten Clip neu beurteilt und dokumentiert. Abbildung 4 zeigt die schrittweise Reduktion der MR im Verlauf der Implantation.

**Abbildung 6 – MR im Verlauf der Implantation**

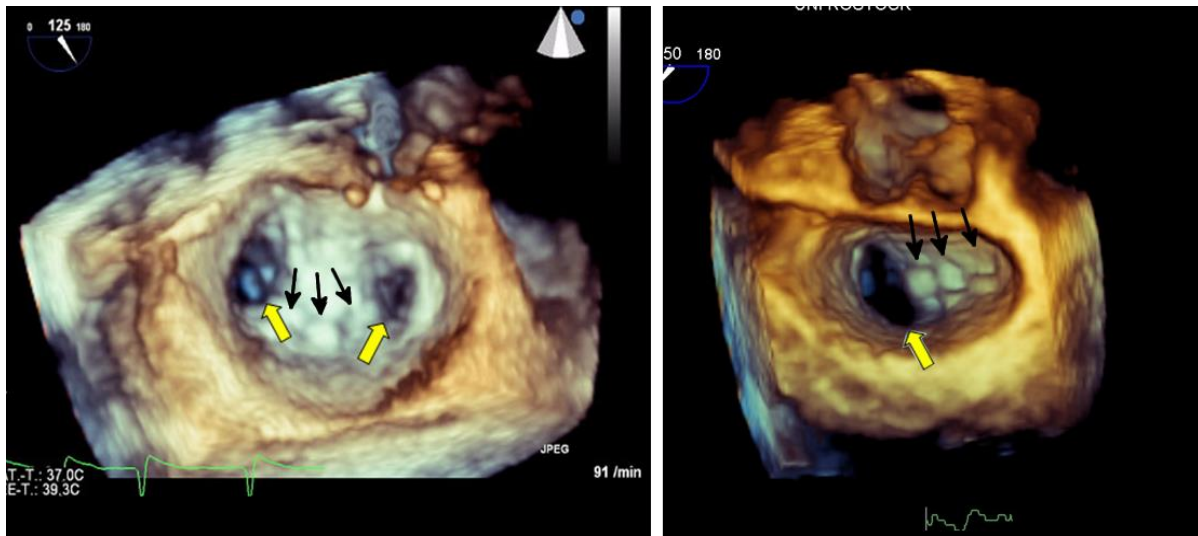


MR, Mitralklappeninsuffizienz

\*,  $p < 0,05$ ; n.s.,  $p \geq 0,05$

Eine erfolgreiche Implantation mit einem MR-Grad  $\leq 2$  konnte in allen Fällen nach maximal vier Clips erreicht werden. Bereits im Vergleich einzelner Clip-Zahlen zeigt sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0,017$ ;  $p=0,007$ ;  $p=0,009$ ;  $p=0,613$ [n.s.]) im Grad der MR. Ein vierter Clip wurde nur in drei Fällen implantiert. Abbildung 7 zeigt das Ergebnis nach konventioneller Implantation und nach Verwendung der „Zipping“-Technik im Vergleich.

**Abbildung 7 – Vergleich zwischen konventioneller Implantation und „Zipping“-Technik**



*3D-echokardiographische Darstellung der MV-Konfiguration (helle Pfeile) nach konventioneller Implantation (links) und nach „Zipping“-Technik (rechts). In beiden Fällen wurden drei Clips (dunkle Pfeile) implantiert.*

*MV, Mitralklappe*



### **4.3 Klinischer Verlauf**

Die Patienten konnten im Durchschnitt  $9 \pm 7$  (Range 4-32) Tage nach der Prozedur aus der Klinik entlassen werden. Die mittlere Follow-up Dauer betrug  $168 \pm 44$  (Range 36-190) Tage.

#### **4.3.1 Komplikationen**

Akut nach der Implantation wurden bei zwei Patienten (10%) relevante Komplikationen beobachtet. Ein Patient hatte eine transfusionsbedürftige Leisteneinblutung, ein anderer zeigte ein reversibles Nierenversagen. Auf Grund eines partiellen Clip-Detachments mit resultierender MR IV-Grades musste bei einem Patienten (5%) ein kardiochirurgischer Mitralklappenersatz vorgenommen werden. Die Operation erfolgte 94 Tage nach der Clip-Implantation und konnte erfolgreich durchgeführt werden. Eine Rehospitalisierung auf Grund von Herzinsuffizienz erfolgte während der sechs Monate nach der Implantation in drei Fällen (15%).

#### **4.3.2 Mortalität**

Kein Patient verstarb während der Implantation. intrahospitales- und 30-Tage-Überleben betrugen 100%. Innerhalb des Follow-up Zeitraumes von 6 Monaten verstarben zwei Patienten. Todesursachen waren ein plötzlicher Herztod und eine schwere COPD. Der klinische Verlauf ist in Tabelle 7 zusammengefasst.

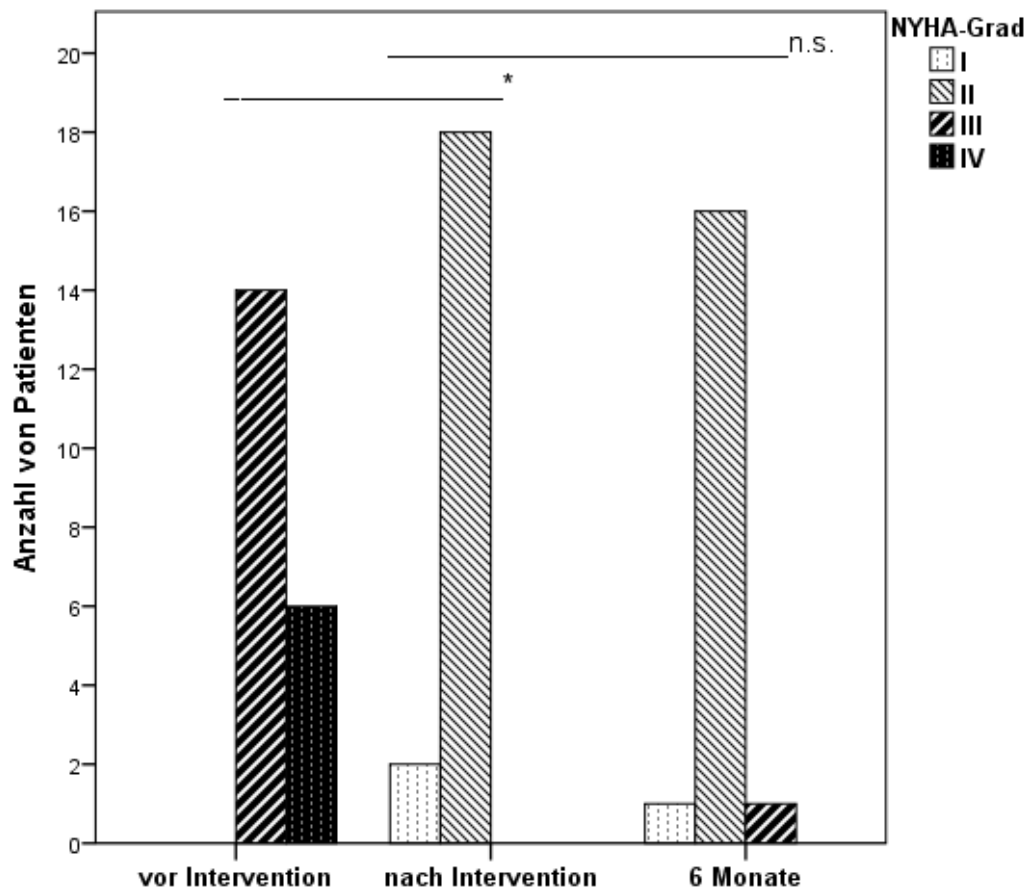
**Tabelle 7 - Follow-up**

<b>n=20</b>	
Follow-up, Tage	168±44
Krankenhausaufenthalt, Tage	9±7
Tod, n (%)	
Intraprozedural	0(0)
Stationär	0(0)
30 Tage	0(0)
6 Monate	2(10)
Rehospitalisierung auf Grund von Herzinsuffizienz, n(%)	3(15)

### 4.3.3 Symptomatik

Bei Studienbeginn zeigten alle eingeschlossenen Patienten eine schwere Herzinsuffizienzsymptomatik. Diese wurde in 14 Fällen (70%) als NYHA III und in 6 Fällen (30%) als NYHA IV klassifiziert. Eine erneute Evaluation ergab eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptomatik ( $p < 0,001$ ) nach dem Eingriff. Die Patienten zeigten sich subjektiv deutlich belastbarer. Dieser Befund blieb bis 6 Monate nach Intervention stabil ( $p = 0,509$ ). Abb. 5 stellt den Verlauf der NYHA-Klassifikation graphisch dar.

**Abbildung 8 - NYHA-Klassifikation**



NYHA, New York Heart Association

\*,  $p < 0,05$ ; n.s.,  $p \geq 0,05$

## 4.4 Echokardiographisches Follow-up

In der echokardiographischen Untersuchung der Patienten vor und nach der Clip-Implantation, wie auch im DSE, wurden neben dem Grad der MR linksventrikuläre und hämodynamische Parameter bestimmt. Die adäquate kardiale Belastung der Patienten wurde an Hand der signifikant erhöhten Blutdruckwerte und Herzfrequenz definiert.

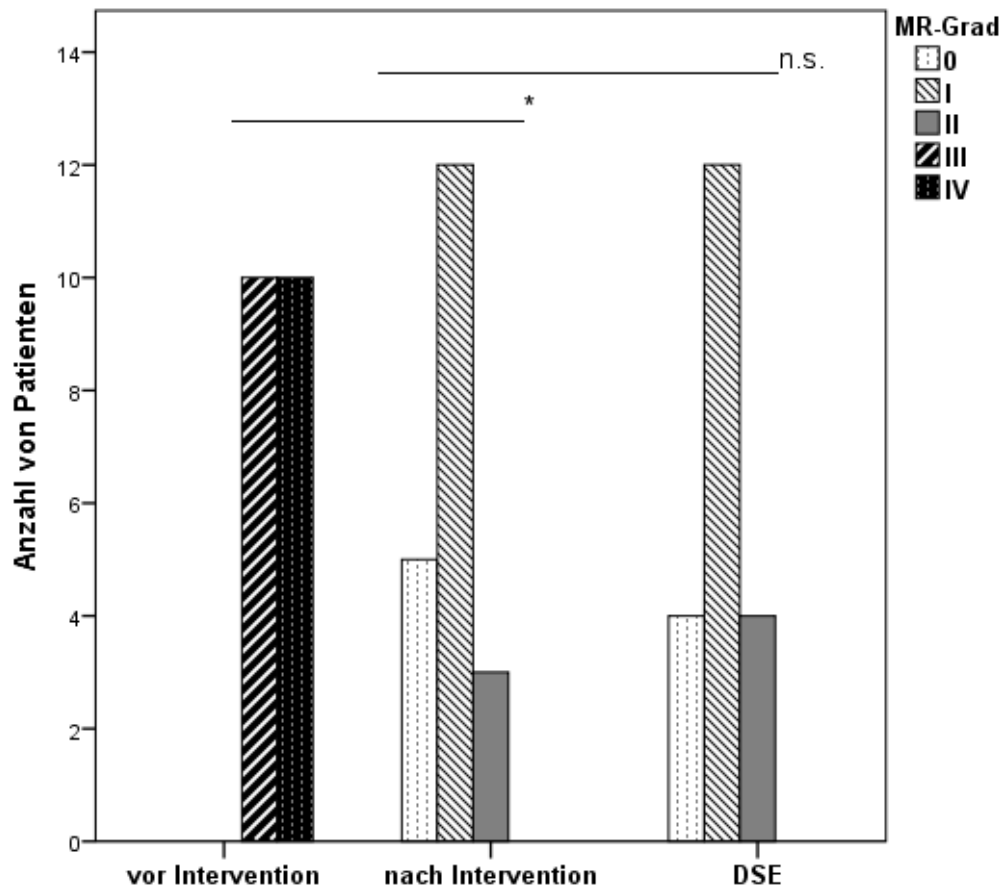
**Tabelle 8 - Blutdruck und Herzfrequenz**

Parameter	Vor Clip	Nach Clip	DSE	p-Wert	p*-Wert
<b>n=20</b>					
Herzrate, bpm	75±9	74±8	138±25	<0.001	0.076
Systolischer Blutdruck, mmHg	114±17	116±16	151±20	<0.001	0.018
Diastolischer Blutdruck, mmHg	67±9	68±9	83±13	<0.001	0.186
<i>DSE, Dobutaminstresschokardiographie</i>					
<i>p-Wert: Vergleich „nach Clip“ zu DSE; p*-Wert: Vergleich „vor Clip“ zu „nach Clip“</i>					

#### 4.4.1 Grad der Mitralklappeninsuffizienz

Die postoperative Reduktion der MR von Grad 3 und 4 auf  $\leq 2$  als Ziel der MitraClip-Implantation konnte in allen Fällen erreicht werden. Dieses Ergebnis blieb auch unter maximaler Belastung während des Dobutaminstressechos weitgehend konstant ( $p = 0,68$ ). Ein Patient mit postinterventioneller MR Grad 0 zeigte eine MR Grad 1 unter maximaler Belastung und ein weiterer eine Veränderung von Grad 1 auf Grad 2 (siehe Abb. 6).

Abbildung 9 - MR-Grad



DSE, Dobutaminstressechokardiographie; MR, Mitralklappeninsuffizienz

\*,  $p < 0,05$ ; n.s.,  $p \geq 0,05$

#### 4.4.2 Linksventrikuläre Parameter

Es zeigte sich postinterventionell eine signifikante Verminderung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (LVEDV) ( $p = 0,037$ ) und endsystolischen Volumens (LVESV) ( $p = 0,026$ ). Desweiteren kam es zu einer signifikanten Verkleinerung des diastolischen Mitralannulus-Durchmessers ( $p = 0,024$ ), aber zu keiner signifikanten Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) ( $p = 0,28$ ). Im DSE zeigte sich weiterhin eine signifikante Verminderung der LV-Volumina ( $p < 0,001$ ) und eine signifikante Verbesserung der LVEF ( $p < 0,001$ ) zur Baseline. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 9.

**Tabelle 9 - Linksventrikuläre Parameter**

Parameter	Vor Clip	Nach Clip	DSE	p-Wert	p*-Wert
<b>n=20</b>					
Mitralannulus Durchmesser, mm	4,0±0,3	3,8±0,3	3,8±0,2	0,094	0,024
LVEDD, mm	61±9	59±9	56±9	<0,001	0,13
LVESD, mm	47± 11	46±11	41±11	<0,001	0,39
LVEDV, ml	181±80	153±56	143±53	<0,001	0,037
LVESV, ml	118±79	93±42	84±40	<0,001	0,026
LVEF, %	40±18	41±18	46±21	<0,001	0,28
<i>DSE, Dobutaminstresssecho; LVEDD, Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; LVESD, Linksventrikulärer endsystolischer Diameter; LVEDV, linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV, linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion</i>					
<i>p-Wert: Vergleich nach Clip zu DSE; p*-Wert: Vergleich vor Clip zu nach Clip</i>					

#### 4.4.3 Hämodynamische Parameter

Der präprozedural deutlich erhöhte sPAP sank nach Implantation signifikant ab ( $p < 0,001$ ). Im DSE stieg der sPAP nur leicht an ( $p = 0,411$ ). Der Herzindex änderte sich nach der Implantation nicht signifikant ( $p = 0,75$ ), nahm aber unter Belastung signifikant zu ( $p < 0,001$ ). Eine Aufstellung der Messwerte findet sich in Tabelle 10.

**Tabelle 10 - Hämodynamische Parameter**

Parameter	Vor Clip	Nach Clip	DSE	p-Wert	p*-Wert
<b>n=20</b>					
Herzindex, l/min/m <sup>2</sup>	2,8±0,6	2,8±0,8	4,4±1,7	<0,001	0,75
sPAP, mmHg	52±13	42±11	44±12	0,014	0,001
<i>DSE, Dobutaminstresssecho; sPAP, systolischer pulmonalarterieller Druck</i>					
<i>p-Wert: Vergleich „nach Clip“ zu DSE; p*-Wert: Vergleich „vor Clip“ zu „nach Clip“</i>					

#### 4.4.4 Mitralstenoseparameter

Um die Entstehung einer iatrogenen Mitralklappenstenose nach Implantation multipler MitraClips morphologisch und hämodynamisch zu beurteilen, wurden die MVOA und der TPG in Ruhe und im DSE bestimmt. Es wurde eine signifikante Reduktion der MVOA ( $p < 0,001$ ), mit entsprechendem signifikanten Anstieg des mittleren TPG ( $p = 0,002$ ) nach der Implantation dokumentiert.

Bei der Untersuchung mittels DSE zeigte sich eine signifikante Zunahme des MVOA ( $p < 0,001$ ) und des mittleren TPG ( $p < 0,001$ ) als Ausdruck einer physiologischen Adaptation der Mitralklappe an die Belastung. Der maximale TPG verhielt sich entsprechend des mittleren TPG. Tabelle 11 zeigt eine kummulative Aufstellung der Messwerte.

**Tabelle 11 - Mitralstenoseparameter**

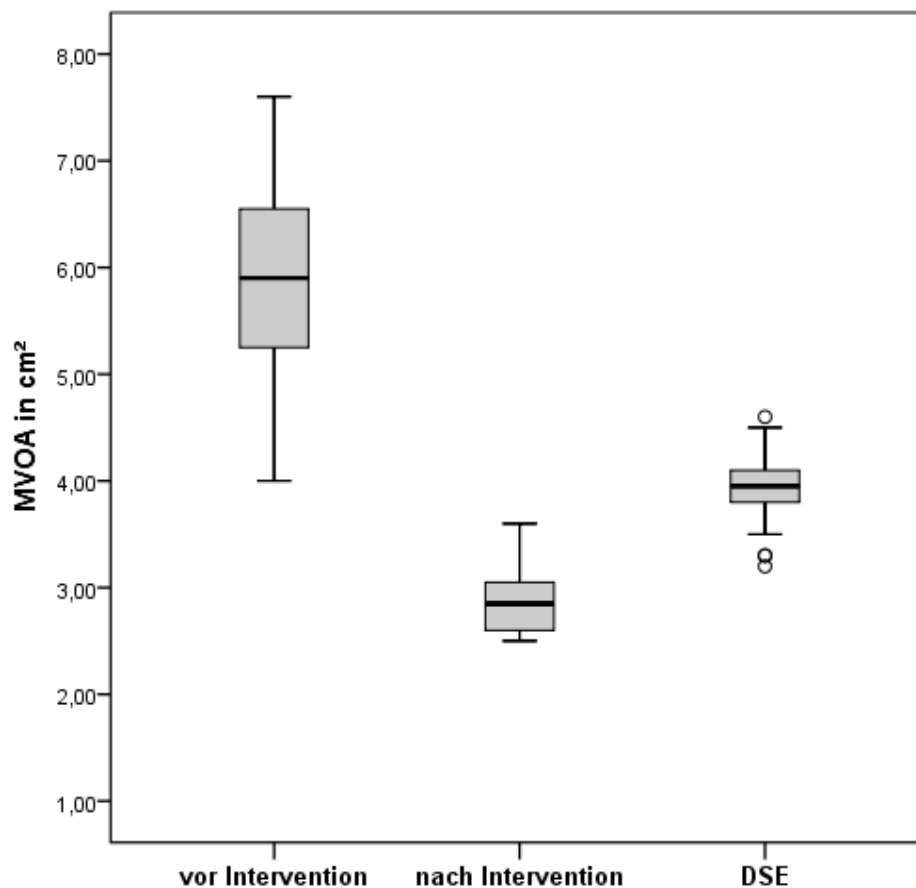
Parameter	Vor Clip	Nach Clip	DSE	p-Wert	p*-Wert
<b>n=20</b>					
Mittlerer TPG, mmHg	2,3±1,0	3,4±0,8	4,0±0,6	<0,001	0,002
Maximaler TPG, mmHg	5,9±1,6	8,1±2,3	10,5±2,2	<0,001	0,004
MVOA, cm <sup>2</sup>	5,8±0,9	2,9±0,3	3,9±0,4	<0,001	<0,001
<i>DSE, Dobutaminstresssecho; TPG, transmitraler Druckgradient; MVOA, Mitralklappenöffnungsfläche</i>					
<i>p, Vergleich „nach Clip“ zu DSE; p*, Vergleich „vor Clip“ zu „nach Clip“</i>					



#### 4.4.4.1 Dynamische Veränderung der Mitralklappenöffnungsfläche

Die Boxplot-Darstellung (Abb. 8) zeigt den Abfall der MVOA nach der Implantation und die physiologische Adaptation an die Belastung im DSE. Außerdem ist zu sehen, dass sich die Spannweite der Messwerte nach der Implantation deutlich verringert hat. Sie sank von 3,6 (4,0-7,6) cm<sup>2</sup> auf 1,1 (2,5-3,6) cm<sup>2</sup> und lag während des DSE bei 1,4 (3,2 -4,6) cm<sup>2</sup>. Des Weiteren zeigt sich, dass trotz der signifikanten Abnahme der MVOA alle Patienten deutlich über dem kritischen Grenzwert von 1,5cm<sup>2</sup> für eine klinisch relevante Mitralklappenstenose liegen (89).

**Abbildung 10 - Mitralklappenöffnungsfläche (MVOA)**

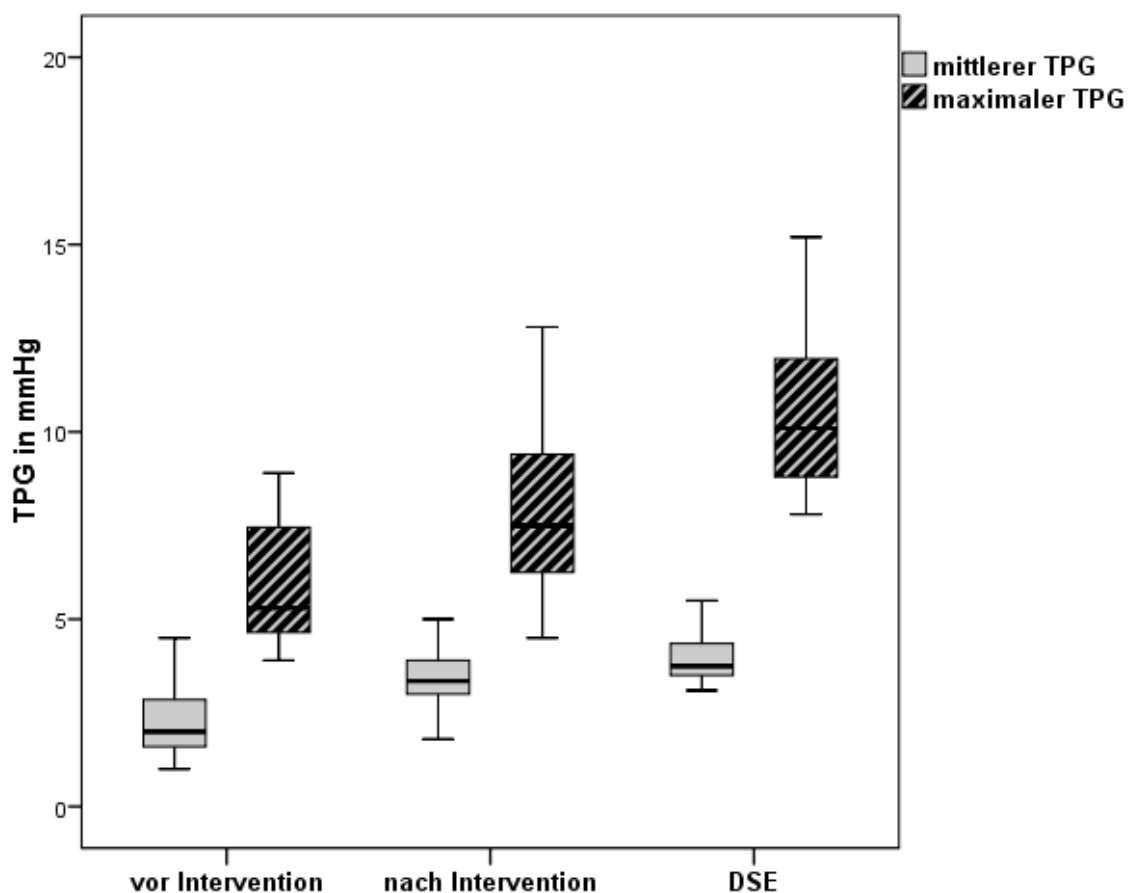


*DSE, Dobutaminstresschokardiographie; MVOA, Mitralklappenöffnungsfläche*

#### 4.4.4.2 Dynamische Veränderung des transmitralen Druckgradienten

In der Boxplot-Darstellung (Abb. 9) zeigt sich detailliert der Anstieg von mittlerem und maximalem TPG nach Implantation und unter Belastung. Es ist weiterhin zu erkennen, dass die Spannweite des mittleren TPG in allen Phasen der Studie weitestgehend konstant blieb. Die Spannweite des maximalen TPG nahm von 5,0 (3,9-8,9) mmHg auf 8,3 (4,5-12,8) mmHg und 7,4 (7,8-15,2) mmHg unter Belastung, zu. Im DSE wird der Grenzwert des mittleren TPG für eine relevante MV-Stenose von 5 mmHg nur von einem Patienten mit 5,5 mmHg diskret überschritten. Der Patient zeigte klinisch keine Symptome einer MV-Stenose.

Abbildung 11 – Transmitraler Druckgradient (TPG)



DSE, Dobutaminstresschokardiographie; TPG, transmitraler Druckgradient

## 4.5 Analyse möglicher unabhängiger Prädiktoren des mittleren transmitralen Druckgradienten unter Belastung

Um mögliche prädiktive Parameter für den mittleren TPG unter Belastung zu identifizieren wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Eine signifikante positive Korrelation zeigte sich für den maximalen Druckgradienten nach der Implantation (Beta 0,816;  $p < 0,001$ ). Eine tendenzielle Korrelation findet sich auch zum Grad der MR nach Implantation, allerdings ist dieses Ergebnis nicht als signifikant ( $p = 0,08$ ) zu werten.

**Tabelle 12 - Prädiktoren des mittleren TPG**

Parameter	Beta	p-Wert	KI 95%
<b>n=20</b>			
MVOA baseline	0,007	0,97	-0.263-0.273
MVOA postinterventionell	-0,244	0,24	-1.279-0.361
Mittlerer TPG baseline	-0,022	0,91	-0.264-0.238
Max. TPG postinterventionell	0,816	<0,001	0.368-0.918
Alter	-0,032	0,85	-0.033-0.028
BMI	0,047	0,81	-0.056-0.070
LVEF	-0,054	0,78	-0.016-0.012
MR postinterventionell	0,316	0,08	-0.021-0.301
<i>BMI, Body Mass Index; KI, Konfidenzintervall; MR, Mitralinsuffizienz; MVOA, Mitralklappenöffnungsfläche; TPG, transmitraler Druckgradient</i>			

## 5 Diskussion

Das MitraClip-Verfahren als perkutane Behandlung der schweren, chronischen MR wird in den letzten Jahren immer häufiger verwendet, um Patienten mit hohem operativem Risiko zu therapieren. Besonders bei der Therapie herzinsuffizienter Patienten ist die konsequente Therapie der MR von großer Bedeutung, da die MR einen unabhängigen prognostischen Faktor für den Progress der Erkrankung darstellt (90).

Obwohl Studien wie die EVEREST II (73) bereits dazu geführt haben, dass das Verfahren in weiten Teilen international standardisiert durchgeführt wird, bleiben einige Aspekte weiterhin operateur- und zentrumsabhängig. Die Entscheidung zur Implantation weiterer Clips im Verlauf einer Intervention konnte bisher nicht standardisiert werden. Sie wird individuell an Hand des Risikos einer postinterventionellen iatrogenen MV-Stenose und des Schweregrades der residualen MR getroffen.

Bis jetzt wurde jedoch eine residuale MR  $\leq 2$  nach MitraClip-Implantation als prozeduraler Erfolg akzeptiert und die maximale MR-Reduktion als Rationale nicht konsequent verfolgt. Erst 2013 publizierte Daten, der Arbeitsgruppe in Rostock, demonstrierten, dass der Schweregrad der residualen MR nach Clip-Implantation ein Prädiktor für den kumulativen Endpunkt ist (91). Für die Therapie-Strategie ergibt sich daraus die Konsequenz, dass eine maximale Reduktion der MR nach Möglichkeit angestrebt werden sollte. Da die Mitralklappenanatomie komplex ist und häufig mehrere Pathologien nebeneinander bestehen, werden in vielen Fällen jedoch mehrere Clips benötigt um dieses Ziel zu erreichen.

Über die Implantation von mehr als zwei Clips wurde bis vor kurzem nur in einzelnen Fällen berichtet (5,75). Die primäre Erfolgsrate der MitraClip-Therapie an der Universitätsmedizin Rostock liegt, trotz hohem Anteil an multiplen Implantationen (28%), mit 96,5% auf einem Level mit großen Studien (73,76,92). Im Hinblick auf die Implantations-Strategie ist der Einsatz der „Zipping“-Technik (5) von der Implantation multipler MitraClips zur Optimierung des Interventionsergebnisses, im Sinne einer „double-orifice“-Technik, zu unterscheiden. Erstere kam bei der Mehrheit der Studienpatienten (70%) zum Einsatz, um die Insuffizienzkorrektur trotz pathoanatomischer Limitationen (61) durchführen zu können.

Der Einfluss multipler Clips auf die hämodynamischen Eigenschaften der MV, besonders im Hinblick auf die Stabilität des Rekonstruktionsergebnisses und die Entwicklung einer relevanten MV-Stenose unter Belastung, ist somit von besonderem Interesse. Die belastungsinduzierte Veränderung der hämodynamischen Parameter nach Implantation von multiplen MitraClips wurde erstmals im Rahmen unseres Projekts mittels DSE untersucht.

Die Frage nach der Induktion von MV-Stenosen durch Rekonstruktion stellte schon vor der klinischen Verwendung des MitraClip-Verfahrens ein wichtiges Thema unter Kardiologen und Kardiochirurgen dar. Besonders die „double-orifice“-Technik, auf der das MitraClip-Implantat basiert, war verständlicherweise verdächtig im Hinblick auf die Induktion von MV-Stenosen, da die Zweiteilung der MV ein Novum darstellte (61). Ein Computermodell, das die hämodynamischen Verhältnisse zwischen physiologischen MV und „double-orifice“-Klappen verglich, wurde 1999 veröffentlicht (93). Die Autoren kommen darin zu dem Ergebnis, dass sich aus den unterschiedlichen Klappenkonstellationen bei gleicher MVOA keine relevanten hämodynamischen Unterschiede ergeben. Bis jetzt wurden klinisch relevante iatrogene MV-Stenosen durch „double-orifice“-Technik nur vereinzelt dokumentiert (94).

Borghetti et. al. untersuchten an 27 Patienten die hämodynamischen Effekte von physischem Stress auf die Klappenfunktion nach „double-orifice“-Technik und Annuloplastie (94). Unter maximaler Belastung wurde ein max TPG von  $17 \pm 10$  mmHg und ein mean TPG von  $8,0 \pm 6,1$  mmHg, sowie eine relevante pulmonale Hypertonie in der Hälfte der Fälle dokumentiert. Die Autoren selbst stellen auf Grund nicht signifikanter Unterschiede zwischen den verwendeten Annuloplastietechniken die These auf, dass eine eingeschränkte diastolische Mobilität der MV besonders durch rigide Annuloplastie, bei gleichzeitiger „double-orifice“-Technik, begünstigt wird. In einer ähnlichen Studie an 30 Patienten mit „double-orifice“-Rekonstruktion der MV (davon 27 Patienten mit zusätzlicher Annuloplastie) kommen Agricola et. al. zu dem Ergebnis, dass sich der mittlere TPG ( $p < 0,00001$ ) und der sPAP ( $p < 0,001$ ) unter Belastung zwar signifikant erhöhen, jedoch nicht auf pathologische Werte (95). Der mittlere TPG betrug in dieser Studie  $4,6 \pm 1,9$  mmHg, der maximale TPG  $10,5 \pm 4,6$  mmHg und der sPAP  $28,2 \pm 9,9$  mmHg. In unserem Patientenkollektiv lagen der mittlere und der maximale TPG unter Belastung mit  $4,0 \pm 0,6$  mmHg und  $10,5 \pm 2,2$  mmHg auf gleichem Niveau. Der postinterventionelle sPAP unserer Studienpatienten liegt mit  $44 \pm 12$  mmHg unter Belastung deutlich höher, konnte aber im Vergleich zum präinterventionellen Wert von  $52 \pm 13$  mmHg signifikant gesenkt werden ( $p = 0,001$ ).

Der hämodynamische Vergleich zwischen der konventionellen Mitralklappenrekonstruktion und der „double-orifice“-Technik wurde 2008 von Hori et. al. vorgenommen (96). Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass sich der mittlere TPG und der sPAP postoperativ bei beiden Gruppen deutlich erhöhten, ohne dass sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Techniken zeigte. Die gemessenen Werte blieben unterhalb pathologischer Grenzen.

Letztendlich zeigen alle eingangs erwähnten Studien eine Erhöhung des Widerstandes über der MV, unabhängig von der Verwendung konventioneller Rekonstruktionsverfahren oder der

„double-orifice“-Technik. Da sowohl die Annuloplastie im Rahmen konventioneller Rekonstruktion als auch die „double-orifice“-Technik eine Verringerung der MVOA sowohl zur Folge, als auch zum Ziel haben, erscheint dies durchaus plausibel.

Die Erkenntnisse, die bereits zur „double-orifice“-Technik gewonnen wurden, können natürlich nicht direkt auf das hier verwendete MitraClip-Verfahren übertragen werden, stellen jedoch in Ermangelung gleichwertiger Studien auf diesem Gebiet eine gewisse Grundlage dar. Die vorliegende Studie ist die erste, die vergleichbare Untersuchungen hinsichtlich der Induktion funktioneller MV-Stenosen durch MitraClip-Therapie untersucht. Im Vergleich mit den Studien an „double-orifice“-Patienten ist dies besonders auf Grund der größeren Masse an Implantationsmaterial im Lumen der MV interessant.

Aktuellste Veröffentlichungen konnten bereits demonstrieren, dass die Implantation multipler MitraClips kein unabhängiger Prädiktor für die postprozedurale MVOA und TPG ist (77). Die Ergebnisse unsere Studie zeigen, dass die mittels Multiclip-Strategie behandelten Patienten weder in Ruhe, noch unter maximaler Belastung eine iatrogene MV-Stenose entwickeln. Zwar stieg der mittlere TPG unter Belastung signifikant an, er blieb jedoch unterhalb kritischer Werte. Eine physiologische belastungsabhängige Anpassung bzw. signifikante Vergrößerung der MVOA ( $3,2 \pm 0,6$  vs.  $4,3 \pm 0,7$  cm<sup>2</sup>,  $p < 0,00001$ ) unter Belastung nach MV-Rekonstruktion wurde bereits von Agricola et. al. demonstriert (95). Das ähnlich physiologische Verhalten der MV nach MitraClip konnte auch während der stressechokardiographischen Untersuchung unserer Patienten ( $2,9 \pm 0,3$  vs.  $3,9 \pm 0,4$  cm<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ) dokumentiert werden. Dies spricht für eine erhaltene Elastizität und Anpassungsfähigkeit des Mitralkringes an die Anforderungen kardialer Belastung, auch nach Implantation von multiplen MitraClips. Somit präsentierten die Patienten weder postprozedural, noch während des DSE, echokardiographische Zeichen einer MV-Stenose. Der Herzindex stieg unter Belastung signifikant an und bestätigt damit ebenfalls die erhaltene Anpassungsfähigkeit des Herzens an erhöhte Anforderungen. Die im Verlauf der Implantation dokumentierte Veränderung des Insuffizienzgrades belegt den signifikanten Effekt der sukzessive implantierten Clips auf den Grad der MR. Dieses therapeutische Ergebnis blieb unter Belastung stabil ( $p = 0,68$ ).

Die Ergebnisse zeigen, dass die Implantation multipler MitraClips zur Therapie bei Patienten mit komplexer MR möglich ist, ohne eine klinisch relevante MV-Stenose zu induzieren. Grundlage eines solchen Vorgehens ist jedoch die gewissenhafte periprozedurale Evaluation der MVOA- und TPG-Werte, um frühzeitig die Gefahr einer MV-Stenose zu erkennen.

Trotz des ausgeprägten operativen Mortalitätsrisikos verstarb keiner der 24 initial mittels Multiclip behandelten Patienten intraprozedural. Von den 20 Studienpatienten verstarben 10% innerhalb des Follow-up-Zeitraumes von sechs Monaten. Beim Vergleich mit anderen MitraClip-Studien muss in diesem Zusammenhang vor allem das Risikoprofil des Patientenkollektivs betrachtet werden. Der Vergleich mit der sehr niedrigen Mortalität der EVEREST II-Patienten (73) ist unter diesem Gesichtspunkt nur eingeschränkt möglich, da es sich um eine Studie mit sehr strengen Einschlusskriterien handelte. Dies spiegelt sich unter anderem im zehn Jahre jüngeren Durchschnittsalter, aber auch in der mit 50 % deutlich niedrigeren Zahl schwer herzinsuffizienter Patienten wider.

**Tabelle 13 – Mortalitätsvergleich**

Autor/Studie	Patienten	Alter	STS-Score	EUROScore	NYHA ≥ III	Mortalität
<b>Multiclip Rostock</b>	<b>20</b>	<b>77</b>	<b>14%</b>	<b>27%</b>	<b>100%</b>	<b>10% nach 6 M</b>
EVEREST II	184	67	-	-	50%	6% nach 12 M
EVEREST HRR	78	77	14%	-	90%	24% nach 12 M
<i>Franzen et. al.</i>	50	70	-	34%	100%	19% nach 6 M
TRAMI	48	75	11%	23%	92%	13% nach 3 M.

*M, Monate; STS, Society of Thoracic Surgeons*

Ein anderes Bild ergibt sich im Vergleich mit anderen Studien an Hoch-Risiko-Patienten, wie der EVEREST High-Risk-Registry (97), der deutschen Transcatheter mitral valve interventions registry (TRAMI) (92) oder einer Hoch-Risiko-Studie von Franzen *et. al.* (98). Es zeigt sich, dass die Patienten dieser klinischen Studien deutlich älter sind, als die stark selektionierten Patienten der EVEREST II und in fast allen Fällen eine schwere Herzinsuffizienz-Symptomatik entwickelt haben. Die erwartete operative Mortalität lag in diesen Studien ungefähr auf einem Level mit den 20 Patienten der DSE-Studie. Im Follow-up zeigte sich auch in diesen Studien eine deutlich erhöhte Mortalität im Vergleich zu den Patienten der EVEREST II. Der direkte Vergleich mit unseren Patienten gelingt auf Grund unterschiedlicher Follow-up Zeitpunkte leider nur eingeschränkt. Nichts desto trotz zeigt sich keine Unterlegenheit der Multiclip-Patienten hinsichtlich der Mortalität. Die größte Übereinstimmung zeigt sich mit der EVEREST HRR, deren Durchschnittsalter, STS-Score

und NYHA  $\geq$  III-Anteil fast dem der Multiclip-Patienten entsprechen. Es zeigt sich hier eine niedrigere Mortalität unserer Patienten, jedoch sind die Patientenzahlen insgesamt zu niedrig, um unter diesen heterogenen Studien eine klare Aussage hinsichtlich der Mortalitätsraten zu tätigen.

In der linearen Regressionsanalyse ließ sich nur der maximale postinterventionelle TPG als signifikanter Prädiktor (Beta 0,816;  $p < 0,001$ ) für den mittleren TPG unter Belastung identifizieren. Da sich ein enger Zusammenhang dieser Messwerte allein logisch ergibt, ist dieses Ergebnis wenig überraschend. Eine tendenzielle Korrelation (Beta 0,316;  $p = 0,08$ ) zwischen dem postinterventionellen MR-Grad und dem mittleren TPG unter Belastung, war nicht signifikant. Auch wenn diese Ergebnisse auf Grund der geringen Patientenzahl nur bedingte Aussagekraft haben, liefern sie erste Hinweise hinsichtlich möglicher unabhängiger Prädiktoren für ein postinterventionelles Stenoserisiko. Die Identifikation solcher Parameter, besonders prä- und periprozeduraler, ist von großem Wert für die Entwicklung besserer Implantations-Strategien und für die Minimierung des Stenoserisikos. Weitere Studien an größeren Patientengruppen erscheinen besonders bei diesem Thema empfehlenswert.



## 5.1 Einschränkungen

Obwohl es sich bei dieser Studie um die einzige Gruppe von Multiclip-Patienten handelt, die bisher stressechokardiographisch untersucht wurde, erlaubt die Patientenzahl nur begrenzte Aussagen hinsichtlich einer allgemeingültigen Implantationsstrategie.

Eine weitere Einschränkung der Studienergebnisse ergibt sich aus dem kurzen Abstand zwischen Implantation und DSE, sowie dem Fehlen eines erneuten DSE im Follow-up-Zeitraum. Eine Kontrolle der belastungsabhängigen Stabilität mittels DSE hätte wichtige Informationen liefern können. Grund für den Verzicht war die Belastung der Patienten durch den logistischen Aufwand und die stabilen TTE-Befunde im Verlauf (77).

Auch der direkte Vergleich mit per Standard-Verfahren behandelten Patienten wäre eine gute Ergänzung des Studiendesigns gewesen, um Unterschiede hinsichtlich der MVOA- und TPG-Werte zwischen den Gruppen zu untersuchen. Eine solche Studie könnte wichtige Informationen zur direkten Auswirkung größerer Mengen Fremdmaterials an den behandelten Klappen liefern. Letztendlich war ein Vergleich zwischen diesen beiden Patientengruppen aber nicht Ziel dieser Studie, sondern die Frage, ob der Multiclip-Ansatz klinisch relevante Stenosen induzieren kann. Der Vergleich mit konventionellen MitraClip-Patienten oder komplett anderen Behandlungsverfahren ist jedoch sicherlich ein guter Ansatz für weitere Studien.

Im Rahmen der Methodenkritik sollte vor allem die Verwendung des DSE zur Simulation physiologischer kardialer Belastung angesprochen werden. Es ist offensichtlich, dass die Verwendung eines Pharmakons zur Induktion kardialen Stresses ein weniger physiologisches Ergebnis als eine rein ergometrische Belastung liefert. Grund für die Entscheidung war die nur begrenzte körperliche Leistungsfähigkeit der alten und meist multimorbiden Patienten, sowie die erhebliche Beeinträchtigung der transthorakalen Messungen durch die unter körperlicher Belastung vermehrten Atembewegungen der Brustwand. Die DSE bietet als alternatives Verfahren eine gute Annäherung an die Ergebnisse ergometrischer Belastung (99) und wurde schon in anderen Studien zur Untersuchung der MR eingesetzt (100,101).

Ein weiterer Punkt im Sinne der Methodenkritik ist die Verwendung des veralteten logistic EuroSCORE (78) an Stelle des neuen EuroSCORE II (102), der eine exaktere Risikostratifizierung durch Berücksichtigung neuer internationaler Datensätze erlaubt. Leider wurde der neue Score erst nach dem Einschluss eines Großteils der Studienpatienten publiziert und fand daher keine Anwendung bei der Indikationsstellung. Letztendlich wurde

bewusst auf eine nachträgliche Bestimmung verzichtet, da der Vergleich mit älteren Studien durch die Verwendung des EuroSCORE II noch weiter verkompliziert worden wäre.

.

## 5.2 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine konsequente MR-Reduktion unter Einsatz multipler MitraClips möglich ist, ohne iatrogene MV-Stenosen hervor zu rufen. Mittels DSE konnte die erhaltene dynamische Anpassung des MVOA an kardiale Belastung dokumentiert werden. Auch im Hinblick auf die Mortalität zeigt sich keine Unterlegenheit dieser Behandlungsstrategie im Vergleich mit anderen Studien an Patienten mit hohem operativem Mortalitätsrisiko.

Es ist auf Grund des kleinen Patientenkollektivs nicht möglich aus den Ergebnissen direkt eine generelle Implantationsstrategie abzuleiten, jedoch konnte demonstriert werden, dass die Implantation multipler Clips eine vielversprechende Behandlungsoption für Patienten mit komplexer MR darstellt. Die MV-Stenose ist dabei als Komplikation stets ernst zu nehmen und sollte intraprozedural mittels TPG und MVOA eingeschätzt werden. Die sorgfältige Abwägung von residualer MR und Stenosorisiko sollte somit die Grundlage für die intraprozedurale Entscheidung zur weiteren Clip-Implantation bilden, nicht die reine Anzahl der Clips.

Besonders die „Zipping“-Technik (5) erlaubt die erfolgreiche Behandlung von Patienten mittels multiplen Implantaten, die auf Grund ihrer anatomischen Voraussetzungen nicht konventionell therapierbar gewesen wären (Kap. 3.4.3).

Im Rahmen der weiteren Forschung auf dem Gebiet der perkutanen Mitralklappenrekonstruktion wird unter anderem die Identifizierung von Prädiktoren für den postinterventionellen TPG einen hohen Stellenwert einnehmen. Nur auf diese Weise wird ein sicherer Ausschluss einer postinterventionellen Stenose ermöglicht. Mit größeren Datensätzen könnten so Strategien und evidenzbasierte Grenzwerte für eine dynamische Implantation formuliert werden.

Unsere Studie gibt schlussendlich einen Anstoß in Richtung einer Erweiterung der anatomischen Einschlusskriterien und der strikteren Reduktion einer residualen MR. Weitere Studien auf diesem Gebiet können auch in Zukunft dazu beitragen, dass ein größerer Teil der Hoch-Risiko Patienten von einer perkutanen Mitralklappenrekonstruktion profitieren kann.

## 6 Zusammenfassung

Die MitraClip-Therapie wird in den letzten Jahren vermehrt als Alternative zu etablierten kardiochirurgischen Verfahren eingesetzt, um MR- Patienten mit hohem operativem Risiko zu therapieren. In über 95% der Fälle wird eine Standard-Implantation von einem oder zwei Clips mit der Bildung eines „double-orifice“ durchgeführt. Dieses Vorgehen ist in der Mehrzahl der Fälle ausreichend um die MR zu therapieren, kann aber bei einzelnen Patienten mit komplexeren MV-Pathologien zu unbefriedigenden Korrekturergebnissen führen. In solchen Fällen wird an der Universitätsmedizin Rostock die Implantation von drei oder mehr Clips durchgeführt. Die grundlegende Implantationsstrategie hat die maximale Reduktion der MR mit Verwendung so vieler MitraClips wie notwendig zum Ziel, ohne das Risiko eine iatrogene MV-Stenose zu induzieren.

Um die Frage nach der Induktion von Mitralstenosen mittels multipler Implantation zu beantworten, wurden in dieser Studie 20 Patienten postinterventionell mittels eines DSE untersucht.

Ein prozeduraler Erfolg mit einem MR-Grad  $\leq 2$  konnte bei allen Patienten dokumentiert werden. Die Ergebnisse des DSE zeigen, dass der TPG zwar unter Belastung signifikant ansteigt, aber ohne Zeichen einer klinisch relevanten MV-Stenose. Eine physiologische MVOA-Vergrößerung unter Belastung ist auch nach der Implantation multipler Clips erhalten.

Eine relevante postinterventionelle Reduktion des sPAP, sowie eine Erhöhung des CI und der LVEF unter Belastung konnten dokumentiert werden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Therapie der MR mittels multipler MitraClips innerhalb des Beobachtungszeitraums eine stabile Rekonstruktion mit guter klinischer Besserung erlaubt, ohne iatrogene Mitralklappenstenosen zu induzieren.

## 7 Thesen

1. Die schwere chronische Mitralklappeninsuffizienz führt unbehandelt zu einer progredienten Herzinsuffizienz.
2. Die Mitralklappenrekonstruktion ist heute der Goldstandard der Therapie.
3. Auf Grund des hohen operativen Mortalitätsrisikos der oft alten und multimorbiden Patienten, wird eine notwendige chirurgische Reparatur des Mitralklappendefektes in ca. 50% der Fälle abgelehnt.
4. Das seit 2010 an der Universitätsmedizin Rostock eingesetzte MitraClip-Verfahren erlaubt die perkutane Korrektur einer Mitralklappeninsuffizienz mit einer primären Erfolgsrate von 96% und einem geringeren prozeduralen Mortalitätsrisiko.
5. Die Implantation von mehr als zwei Clips ist häufig zur optimalen Therapie komplexer Mitralklappenpathologien notwendig, wird aber nur selten und in einzelnen Zentren durchgeführt.
6. Die angestrebte belastungsstabile Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf  $\leq \text{II}^\circ$  konnte bei allen Patienten der Studie erreicht werden.
7. Bei 95% der Patienten konnte eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik bzw. des NYHA-Stadiums erzielt werden.
8. In der postinterventionellen Dobutaminstresschokardiographie ergab sich kein Anzeichen für eine relevante Mitralklappenstenose.
9. Mit einer Mortalität von 10% nach 6 Monaten bewegt sich die Studie auf einem Niveau mit anderen Untersuchungen an MitraClip-Patienten mit vergleichbarer Komorbidität.

## 8 Anhang

## 8.1 Literaturverzeichnis

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur. Heart J.* 2003; 24(13):1231–43.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368(9540):1005–11.
3. Mohty D, Orszulak TA, Schaff HV, Avierinos JF, Tajik JA, Enriquez-Sarano M. Very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapse. *Circulation* 2001; 104(12 Suppl 1):I1-I7.
4. Grigioni F, Avierinos J, Ling LH, et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;40(1):84–92.
5. Kische S, Nienaber C, Ince H. Use of four MitraClip devices in a patient with ischemic cardiomyopathy and mitral regurgitation: "Zipping by Clipping". *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 80(6):1007–13.
6. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86(3):323–37.
7. Rassi A, Crawford MH, Richards KL, Miller JF. Differing mechanisms of exercise flow augmentation at the mitral and aortic valves. *Circulation* 1988; 77(3):543–51.
8. Osman O. Al-Radi. Understanding the Pathophysiology of Mitral Regurgitation: The First Step in Management. *GERIATRICS & AGING* 2003.
9. Enriquez-Sarano M., Akins C.W., Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet* 2009; 373(9672):1382-1394.
10. Aubin H, Kamiya H, Lichtenberg A. Mitralinsuffizienz bei Herzinsuffizienz: Chirurgische Therapie. *Herz* 2013; 38(2):126–35.
11. Yoran C, Yellin EL, Becker RM, Gabbay S, Frater RW, Sonnenblick EH. Dynamic aspects of acute mitral regurgitation: effects of ventricular volume, pressure and contractility on the effective regurgitant orifice area. *Circulation* 1979; 60(1):170–176.
12. Kizilbash AM, Willett DL, Brickner ME, Heinle SK, Grayburn PA. Effects of afterload reduction on vena contracta width in mitral regurgitation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32(2):427–431.

13. Robbins JD, Maniar PB, Cotts W, Parker MA, Bonow RO, Gheorghiade M. Prevalence and severity of mitral regurgitation in chronic systolic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91(3):360–362.
14. Patel JB, Borgeson DD, Barnes ME, Rihal CS, Daly RC, Redfield MM. Mitral regurgitation in patients with advanced systolic heart failure. *J. Card. Fail.* 2004; 10(4):285–291.
15. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J. Clin. Invest.* 1975; 56(1):56–64.
16. Starling MR, Kirsh MM, Montgomery DG, Gross MD. Impaired left ventricular contractile function in patients with long-term mitral regurgitation and normal ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22(1):239–250.
17. Matsumura T, Ohtaki E, Tanaka K, et al. Echocardiographic prediction of left ventricular dysfunction after mitral valve repair for mitral regurgitation as an indicator to decide the optimal timing of repair. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42(3):458–463.
18. Simone R de, Wolf I, Mottl-Link S, et al. A clinical study of annular geometry and dynamics in patients with ischemic mitral regurgitation: new insights into asymmetrical ring annuloplasty. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29(3):355–361.
19. Tibayan FA, Rodriguez F, Langer F, et al. Annular remodeling in chronic ischemic mitral regurgitation: ring selection implications. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 76(5):1549–1554
20. Enriquez-Sarano M, Basmadjian AJ, Rossi A, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Progression of mitral regurgitation: a prospective Doppler echocardiographic study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34(4):1137–1144.
21. Lee S, Lin M. Color Doppler echocardiographic assessment of valvular regurgitation in normal infants. *J. Formos. Med. Assoc.* 2010; 109(1):56–61.
22. Brand A, Dollberg S, Keren A. The prevalence of valvular regurgitation in children with structurally normal hearts: a color Doppler echocardiographic study. *Am. Heart J.* 1992; 123(1):177–180.
23. Ayabakan C, Ozkutlu S, Kiliç A. The Doppler echocardiographic assessment of valvular regurgitation in normal children. *Turk. J. Pediatr.* 2003; 45(2):102–107.
24. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42(4):1–44.



25. Monin J, Dehant P, Roiron C, et al. Functional Assessment of Mitral Regurgitation by Transthoracic Echocardiography Using Standardized Imaging Planes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46(2):302-309.
26. Enriquez-Sarano M, Freeman WK, Tribouilloy CM, et al. Functional anatomy of mitral regurgitation: accuracy and outcome implications of transesophageal echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34(4):1129–1136.
27. Biner S, Rafique A, Rafii F, et al. Reproducibility of proximal isovelocity surface area, vena contracta, and regurgitant jet area for assessment of mitral regurgitation severity. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3(3):235–243.
28. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; 118(15):523-661.
29. Gisbert A, Soulière V, Denault AY, et al. Dynamic quantitative echocardiographic evaluation of mitral regurgitation in the operating department. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19(2):140–146.
30. Messika-Zeitoun D, Johnson BD, Nkomo V, et al. Cardiopulmonary exercise testing determination of functional capacity in mitral regurgitation: physiologic and outcome implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47(12):2521–2527.
31. Marsan NA, Westenberg JJM, Ypenburg C, et al. Quantification of functional mitral regurgitation by real-time 3D echocardiography: comparison with 3D velocity-encoded cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2(11):1245–1252.
32. García-Orta R, Moreno E, Vidal M, et al. Three-dimensional versus two-dimensional transesophageal echocardiography in mitral valve repair. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20(1):4–12.
33. Lang RM, Badano LP, Tsang W, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13(1):1–46.

34. Ruddox V, Mathisen M, Bækkevar M, Aune E, Edvardsen T, Otterstad JE. Is 3D echocardiography superior to 2D echocardiography in general practice?: A systematic review of studies published between 2007 and 2012. *Int J Cardiol.* 2013; 168(2):1306-1315
35. Schön HR. Hemodynamic and morphologic changes after long-term angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic valvular regurgitation. *J Hypertens Suppl* 1994; 12(4):95-104.
36. Høst U, Kelbaek H, Hildebrandt P, Skagen K, Aldershvile J. Effect of ramipril on mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80(5):655–658.
37. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Effect of losartan on degree of mitral regurgitation quantified by echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87(5):570–576.
38. Tischler MD, Rowan M, LeWinter MM. Effect of enalapril therapy on left ventricular mass and volumes in asymptomatic chronic, severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82(2):242–245.
39. Capomolla S, Febo O, Gnemmi M, et al. Beta-blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol. *Am. Heart J.* 2000; 139(4):596–608.
40. Enriquez-Sarano M, Avierinos J, Messika-Zeitoun D, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N. Engl. J. Med.* 2005;352(9):875–83.
41. Avierinos J, Gersh BJ, Melton LJ, et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation* 2002; 106(11):1355–1361.
42. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Ling LH, et al. Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34(7):2078–2085.
43. Cutler EC LSA. Cardiotomy and valvulotomy for mitral stenosis. *Boston Med Surg* 1923.
44. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2006; 28(2):230–268.
45. Qiu Z, Chen X, Xu M, et al. Is mitral valve repair superior to replacement for chronic ischemic mitral regurgitation with left ventricular dysfunction? *J Cardiothorac Surg* 2010; 5(1):107-116.

46. Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Tajik AJ, Bailey KR, Frye RL. Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation. A multivariate analysis. *Circulation* 1995; 91(4):1022–1028.
47. Grossi EA, Goldberg JD, LaPietra A, et al. Ischemic mitral valve reconstruction and replacement: comparison of long-term survival and complications. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001; 122(6):1107–1124.
48. Vassileva CM, Boley T, Markwell S, Hazelrigg S. Meta-analysis of short-term and long-term survival following repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39(3):295–303.
49. Shuhaiber J, Anderson RJ. Meta-analysis of clinical outcomes following surgical mitral valve repair or replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31(2):267–275.
50. Kshetry VR, Aranki SF. Current trends in mitral valve repair techniques in North America. *J. Heart Valve Dis.* 2012; 21(6):690–695.
51. Badhwar V, Bolling SF. Mitral valve surgery in the patient with left ventricular dysfunction. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 14(2):133–136.
52. Bishay ES, McCarthy PM, Cosgrove DM, et al. Mitral valve surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17(3):213–221.
53. Gummert JF, Rahmel A, Bucerius J, et al. Mitral valve repair in patients with end stage cardiomyopathy: who benefits? *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23(6):1017-1022.
54. Tahta SA, Oury JH, Maxwell JM, Hiro SP, Duran CMG. Outcome after mitral valve repair for functional ischemic mitral regurgitation. *J. Heart Valve Dis.* 2002; 11(1):11-18.
55. Gillinov AM. Is ischemic mitral regurgitation an indication for surgical repair or replacement? *Heart Fail Rev* 2006; 11(3):231–239.
56. Alfieri O, Bonis M de. Mitral valve repair for functional mitral regurgitation: is annuloplasty alone enough? *Curr. Opin. Cardiol.* 2010; 25(2):114–118.
57. Felger JE, Chitwood WR, Nifong LW, Holbert D. Evolution of mitral valve surgery: toward a totally endoscopic approach. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 72(4):1203-1208.
58. Mirabel M, Iung B, Baron G, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur. Heart J.* 2007; 28(11):1358–1365.

59. Frerker C, Schäfer U, Schewel D, et al. Die perkutane Mitralklappenintervention bei Mitralklappeninsuffizienz--eine Alternative zur konventionellen Herzchirurgie? *Herz* 2009; 34(6):444–450.
60. Harnek J, Webb JG, Kuck K, et al. Transcatheter implantation of the MONARC coronary sinus device for mitral regurgitation: 1-year results from the EVOLUTION phase I study (Clinical Evaluation of the Edwards Lifesciences Percutaneous Mitral Annuloplasty System for the Treatment of Mitral Regurgitation). *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4(1):115–122.
61. Maisano F, La Canna G, Colombo A, Alfieri O. The Evolution From Surgery to Percutaneous Mitral Valve Interventions. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 58(21):2174–2182.
62. Alfieri O, Maisano F, Bonis M de, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: A simple solution for complex problems. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2001; 122(4):674–681.
63. Maisano F, Torracca L, Oppizzi M, et al. The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13(3):240-245.
64. Morales DL, Madigan JD, Choudhri AF, et al. Development of an off bypass mitral valve repair. *Heart Surg Forum* 1999; 2(2):115-120.
65. Alfieri O, Elefteriades JA, Chapolini RJ, et al. Novel suture device for beating-heart mitral leaflet approximation. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 74(5):1488–1493.
66. Naqvi TZ, Buchbinder M, Zarbatany D, et al. Beating-heart percutaneous mitral valve repair using a transcatheter endovascular suturing device in an animal model. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69(4):525–531.
67. Webb JG, Maisano F, Vahanian A, et al. Percutaneous suture edge-to-edge repair of the mitral valve. *EuroIntervention* 2009; 5(1):86–89.
68. St Goar FG, Fann JI, Komtebedde J, et al. Endovascular edge-to-edge mitral valve repair: short-term results in a porcine model. *Circulation* 2003; 108(16):1990–1993.
69. Fann JI, St Goar FG, Komtebedde J, et al. Beating heart catheter-based edge-to-edge mitral valve procedure in a porcine model: efficacy and healing response. *Circulation* 2004; 110(8):988–993.
70. Ladich E, Michaels MB, Jones RM, et al. Pathological healing response of explanted MitraClip devices. *Circulation* 2011; 123(13):1418–1427.

71. Privitera S, Butany J, Cusimano RJ, Silversides C, Ross H, Leask R. Images in cardiovascular medicine. Alfieri mitral valve repair: clinical outcome and pathology. *Circulation* 2002; 106(21):173-174.
72. Condado JA, Acquatella H, Rodriguez L, Whitlow P, Vélez-Gimo M, St Goar FG. Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: 2-year follow-up in the first human case. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67(2):323–325.
73. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(15):1395–1406.
74. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, et al. Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. *Kardiologe* 2013; 7(2):91–104.
75. Franzen O, Baldus S, Rudolph V, et al. Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction. *Eur. Heart J.* 2010; 31(11):1373–1381.
76. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) cohort. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54(8):686–694.
77. Paranskaya L, D'Ancona G, Bozdog-Turan I, et al. Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: perioperative and 1-year follow-up results using standard or multiple clipping strategy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 81(7):1224–1231.
78. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SAM. The logistic EuroSCORE. *Eur. Heart J.* 2003; 24(9):881–882.
79. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88(1):23-42.
80. Ad N, Barnett SD, Speir AM. The performance of the EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons mortality risk score: the gender factor. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2006; 6(2):192–195.
81. Ben-Dor I, Gaglia MA, Barbash IM, et al. Comparison between Society of Thoracic Surgeons Score and logistic EuroSCORE for predicting mortality in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 2011; 12(6):345–349.

82. Wendt D, Osswald BR, Kayser K, et al. Society of Thoracic Surgeons Score Is Superior to the EuroSCORE Determining Mortality in High Risk Patients Undergoing Isolated Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg* 2009; 88 (2) 468-474.
83. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14(7):611–644.
84. Seldinger SI. Catheter Replacement of the Needle in Percutaneous Arteriography: A new technique. *rad\_1* 1953; 39(5):368–376.
85. Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, et al. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur. Heart J.* 2011; 32(17):2189–2214.
86. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16(7):777–802.
87. Foster E, Wasserman HS, Gray W, et al. Quantitative assessment of severity of mitral regurgitation by serial echocardiography in a multicenter clinical trial of percutaneous mitral valve repair. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100(10):1577–1583.
88. Libanoff AJ, Rodbard S. Atrioventricular pressure half-time. Measure of mitral valve orifice area. *Circulation* 1968; 38(1):144–150.
89. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur. J. Echocard.* 2009; 10(2):1-25.
90. Grigioni F, Detaint D, Avierinos J, Scott C, Tajik J, Enriquez-Sarano M. Contribution of ischemic mitral regurgitation to congestive heart failure after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45(2):260–267.
91. Paranskaya L, D'Ancona G, Bozdog-Turan I, et al. Residual mitral valve regurgitation after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip® system is a risk factor for adverse one-year outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 81(4):609–617.
92. Baldus S, Schillinger W, Franzen O, et al. MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14(9):1050–1055.

93. Maisano F, Redaelli A, Pennati G, Fumero R, Torracca L, Alfieri. The hemodynamic effects of double-orifice valve repair for mitral regurgitation: a 3D computational model. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15(4):419–425.
94. Borghetti V, Campana M, Scotti C, Parrinello G, Lorusso. Preliminary observations on haemodynamics during physiological stress conditions following 'double-orifice' mitral valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20(2):262-268.
95. Agricola E, Maisano F, Oppizzi M, et al. Mitral valve reserve in double-orifice technique: an exercise echocardiographic study. *J. Heart Valve Dis.* 2002; 11(5):637–643.
96. Hori H, Fukunaga S, Arinaga K, Yoshikawa K, Tayama E, Aoyagi. Edge-to-edge repair for mitral regurgitation: a clinical and exercise echocardiographic study. *J. Heart Valve Dis.* 2008; 17(5):476–484.
97. Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, et al. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59(2):130–139.
98. Franzen O, van der Heyden J, Baldus S, et al. MitraClip® therapy in patients with end-stage systolic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2011; 13(5):569–576.
99. Saha SK, Brodin L, Lind B, Svedenhag J, Strååt E, Gunnes S. Myocardial velocities measured during adenosine, dobutamine and supine bicycle exercise: a tissue Doppler study in healthy volunteers. *Clin Physiol Funct Imaging* 2004; 24(5):281–288.
100. Minardi G, Manzara C, Pulignano G, et al. Rest and Dobutamine stress echocardiography in the evaluation of mid-term results of mitral valve repair in Barlow's disease. *Cardiovasc Ultrasound* 2007; 5:17.
101. A. Tulga Ulus. Evaluation of hemodynamic changes in patients with mitral valve replacement using dobutamine stress echocardiography. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7:397–403.
102. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41(4):734-744.

## 8.2 Publikationsverzeichnis

1. Bozdag-Turan, Ilkay; Bermaoui, Benjamin; Paranskaya, Liliya; Turan, Gökmen R.; D'Ancona, Giuseppe; Kische, Stephan; Birkemeyer, Ralph; Jovanovic, Bojan; **Schuetz, Jan**; Akin, Ibrahim; Turan, Cem Hakan; Ortak, Jasmin; Hauenstein, K.; Nienaber, Christoph Anton; Ince, Huseyin. *Mitral valve repair using multiple MitraClips®: a dobutamine stress echocardiography evaluation. EuroIntervention* 2013; 8(12):1372–1378.
2. Paranskaya, Liliya; D'Ancona, Giuseppe; Bozdag-Turan, Ilkay; Kische, Stephan; Akin, Ibrahim; Turan, Gökmen R.; Ortak, Jasmin; **Schuetz, Jan**; Nienaber, Christoph A.; Ince, Hüseyin. *Challenges in patient selection for the parachute device implantation. Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 82(5):18-25.



### 8.3 Curriculum vitae

#### Persönliche Daten

Name:	Jan Schütz
Wohnort:	Kurt-Schumacher-Ring 154, 18146 Rostock
Geburtsdatum und -ort:	24.01.1990, Witzenhausen
Familienstand:	ledig
Nationalität:	deutsch

#### Schul-und Hochschulbildung

Seit 10.2008-	Studium der Medizin an der Universität Rostock
2008	Schulabschluss mit der Abiturdurchschnittsnote 1,9
2002-2008	Engelsburg Gymnasium Kassel
1996-2002	Rhenanusschule Bad Sooden-Allendorf

#### Famulaturen und Praktisches Jahr

Seit 12.2013-	2. Tertial des Praktischen Jahres in der Praxis für Allgemeinmedizin Dr.med. M. Förster in Rostock
08.2013-12.2013	1. Tertial des Praktischen Jahres in der Klinik für Innere Medizin der KMG Klinik Güstrow
02.2013-03.2013	Famulatur in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Rostock
09.2012-10.2012	Famulatur in der Praxis für Allgemeinmedizin Dr.med. E. Liebe in Rostock
02.2012-02.2012	Famulatur in der Abteilung für Nephrologie der Universitätsmedizin Rostock
08.2011-09.2011	Famulatur in der Abteilung für Kardiologie der Universitätsmedizin Rostock
02.2011-03.2011	Famulatur in der Abteilung für Innere Medizin des Klinikums Werra-Meißner

## 8.4 Danksagung

An gegebener Stelle möchte ich den Personen danken, die mich bei der Arbeit an dieser Studie und beim Schreiben der Dissertation unterstützt haben.

Mein herzlicher Dank gilt dem Team der Abteilung für Kardiologie der Universitätsmedizin Rostock für die gute Zusammenarbeit und für alles was ich in dieser Zeit lernen durfte. Im besonderen Frau Dr. Paranskaya für die vielen Ratschläge und die langen Gespräche, die mich stets weiter gebracht haben. Des Weiteren meinem Doktorvater Herrn Prof. Ince, der stets für Fragen zur Verfügung stand und das Ergebnis dieser Arbeit ebenso mit Spannung erwartete wie ich.

Meiner Familie und meinen Freunden möchte ich für die Motivation und Unterstützung danken, auf die ich immer zählen konnte. Meinen Lektoren Marcus Rudolph und Till Würdemann ein herzliches Dankeschön für die investierte Zeit und die Akribie.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Freundin Jessica für den Rückhalt, die Aufmunterung und sicherlich auch für die viele Geduld mit mir bedanken. Jeder Tag mit dir ist ein Geschenk.

## 8.5 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbst verfasst und dabei keine anderen als die von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfsmitteln verwendet habe. Ich erkläre hiermit weiterhin, dass die vorgelegte Arbeit zuvor weder von mir noch – soweit mir bekannt ist – von einer anderen Person an dieser oder einer anderen Hochschule eingereicht wurde. Darüber hinaus ist mir bekannt, dass die Unrichtigkeit dieser Erklärung eine Benotung der Arbeit mit der Note "nicht ausreichend" zur Folge hat und dass Verletzungen des Urheberrechts strafrechtlich verfolgt werden können.

Rostock, Januar 2014

*Jan Schütz*